

61

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Л.В.Калюжный

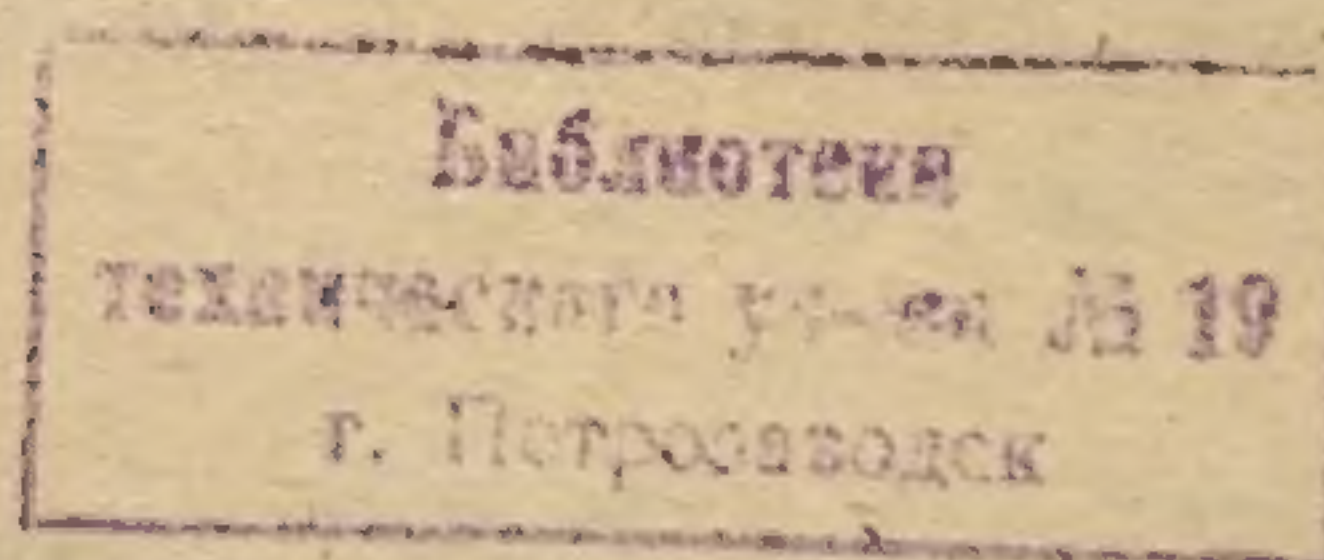
Издательство Медицина·Москва·1984

АКАДЕМИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК СССР

Л.В.Калюжный

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ
РЕГУЛЯЦИИ БОЛЕВОЙ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

23613



Москва.
Медицина.
1984

28.903
УДК 612.884

КАЛЮЖНЫЙ Л. В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности/АМН СССР.— М.: Медицина, 1984, 216 с.

Л. В. Калюжный — доктор мед. наук, зав. лабораторией Института нормальной физиологии им. П. К. Анохина АМН СССР.

В монографии с системных позиций рассматриваются физиологические и нейрохимические механизмы формирования болевого возбуждения. Особое внимание уделяется значению взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной эндогенных систем организма в механизмах боли и регуляции болевой чувствительности. На основе экспериментальных и литературных данных анализируются физиологические и нейрохимические механизмы функций эндогенной антиноцицептивной системы, в частности роли опиоидных пептидов (энкефалины и эндорфины), серотонинергического, эмоционального и других механизмов в регуляции болевой чувствительности. В заключительной части книги рассматриваются механизмы анальгезирующих эффектов акупунктурной (иглоукалывание), транскожной, конкурирующей ноцицептивной и стрессовой стимуляций.

Книга предназначена для физиологов, фармакологов.

В книге 3 таблицы, 34 рис., библиография — 136 названий.

For summary see page 212

Рецензент: Г. Н. Кассиль, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией спорт. эндокринологии ВНИИФК.

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ ПРЕЗИДИУМА
АМН СССР

К $\frac{4106000000-160}{039(01)-84}$ 6-84

© Издательство «Медицина», Москва, 1984

ВВЕДЕНИЕ

Проблема
влекла в
долгом —
дачей все
ские боле
нальные с
ведение лю
является у

Постоян
способность
ческая про
ме того, о
только в х
болеваний
вых состоя

Примен
изыскание
болью треб
ских, биох
низмах воз
ления [Вал
дование ме
ское значе
ничной про
изучающей
ний субъек
познавател
ху на боль
анализа пс

Согласн
бенно остр
ганизма, к
функциона
воздействи
лов И. В.,

CONTENTS

Introduction	3
------------------------	---

Part I. Mechanisms of pain excitation

Chapter I. Pain as a link of the functional system of the organism	6
Chapter II. Pathways of pain transmission	15
Chapter III. Pain as a systemic integrative reaction	27
Chapter IV. Neurochemical processes of pain transmission	37
Chapter V. Behavioural, vegetative and electrophysiological correlates of pain	44

Part II. Pain sensitivity regulation mechanisms. Endogenous antinociceptive system

Chapter VI. Opioid regulation of pain sensitivity	63
Chapter VII. Other endogenous mechanisms of pain sensitivity regulation	105
Chapter VIII. Emotional regulation of pain sensitivity	112
Chapter IX. Interrelationships of nociceptive and antinociceptive systems	133
Chapter X. Information significance of activation of antinociceptive systems	146

Part III. Some mechanisms of analgesia

Chapter XI. Analgetic effects of acupuncture	153
Chapter XII. Acupuncture-like analgesia	178
Chapter XIII. Analgetic effects of the concurrent nociceptive stimulation	186
Conclusion	196

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Часть I. Механизмы болевого возбуждения	
Глава I. Боль как звено функциональной системы организма	6
Глава II. Проведение болевой импульсации	15
Глава III. Боль как системная интегративная реакция организма	27
Глава IV. Нейрохимические процессы болевого возбуждения	37
Глава V. Поведенческие, вегетативные и электрофизиологические корреляты болевого возбуждения	44
Часть II. Механизмы регуляции болевой чувствительности. Эндогенная антиноцицептивная система	
Глава VI. Опиоидная регуляция болевой чувствительности	63
Эндорфины и энкефалины	65
Влияние морфина и опиоидных пептидов на проведение ноцицептивной импульсации	73
Влияние морфина и опиоидных пептидов на антиноцицептивную систему	83
Возможная ограничительная функция эндогенной опиоидной системы	99
Глава VII. Другие эндогенные механизмы регуляции болевой чувствительности	105
Нейротензин	105
Серотонинергическая регуляция болевой чувствительности	106
Корковая регуляция болевой чувствительности	111
Глава VIII. Эмоциональная регуляция болевой чувствительности	112
Регуляция болевой чувствительности подкрепляющей системой мозга	113
Регуляция болевой чувствительности при активации отрицательных эмоциогенных зон головного мозга	123
Глава IX. Взаимодействие ноцицептивных и антиноцицептивных систем	133

Тоническое влияние антиноцицептивной системы . . .	134
Взаимодействие антиноцицептивных механизмов . . .	143
Глава X. Информационное значение активации антиноцицеп- тивной системы	146
Часть III. Некоторые механизмы обезболивания	
Глава XI. Анальгезирующие эффекты акупунктуры . . .	153
Глава XII. Акупунктуроподобная (транскожная) аналь- гезия	178
Глава XIII. Анальгезирующие эффекты конкурирующей но- цицептивной стимуляции	186
Заключение	196
Список литературы	204

ВВЕДЕНИЕ

Проблема боли и обезболивания с давних времен привлекала внимание врачей, так как вслед за первым долгом — спасение жизни человека — важнейшей задачей всегда было избавление его от болей. Хронические болевые синдромы дезорганизуют функциональные системы организма, изменяют психику и поведение людей, отлучая их тем самым от общества, что является уже социальной проблемой.

Постоянная боль часто является причиной нетрудоспособности, а это в свою очередь серьезная экономическая проблема [Петровский Б. В. и др., 1979]. Кроме того, обезболивание занимает важное место не только в хирургической практике, но и при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы и при шоковых состояниях [Чазов Е. И. и др., 1979].

Применение обезболивающих приемов и особенно изыскание новых эффективных способов борьбы с болью требуют ясных представлений о физиологических, биохимических и психофизиологических механизмах возникновения болевых ощущений и их подавления [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976]. Исследование механизмов боли имеет и важное теоретическое значение, так как проблема боли, «являясь пограничной проблемой общей нейрофизиологии и науки, изучающей первичные формы ощущений, т. е. состояний субъективного характера, может иметь огромный познавательный смысл, представляя собой опорную веху на большой и трудной дороге материалистического анализа психических состояний» [Анохин П. К., 1962].

Согласно современным представлениям, боль, особенно острая, «является интегративной функцией организма, которая мобилизует самые разнообразные функциональные системы для защиты организма от воздействия вредных факторов» [Анохин П. К., Орлов И. В., 1976] и является сама по себе системной

реакцией [Судаков К. В., 1979], что свидетельствует о чрезвычайной сложности ее механизмов, которые долгое время оставались недостаточно изученными. Представления о механизмах боли оставались неизменными в течение почти столетия и сводились к концепции о распространении болевого возбуждения от периферических рецепторов до коры больших полушарий. Однако эти представления не могли объяснить ни причин спонтанного появления болевых ощущений при отсутствии вредоносного воздействия на организм, ни механизмов «врожденной анальгии», возникающей при анатомической целостности проводящих болевых путей, или таких исторически сложившихся методов обезболивания, как иглоукалывание (акупунктура) или сенсорные раздражения.

В 1965 г. R. Melzack и P. D. Wall предложили новую теорию боли — теорию «входных ворот», но и она не смогла объяснить механизм возникновения болей центрального происхождения, например, при так называемой маскированной депрессии, так как охватывала физиологический механизм контроля болевой чувствительности лишь на входе ноцицептивной системы [Крыжановский Г. Н., 1979]. Несмотря на это, она дала толчок к интенсификации исследования в этой области, что привело к открытию очень важных закономерностей и к новым представлениям о механизмах боли и обезболивания.

В последние десятилетия появилось большое количество экспериментальных данных и клинических наблюдений, свидетельствующих о наличии в организме животных и человека эндогенной морфофункциональной системы, осуществляющей контроль болевой чувствительности [Liebeskind J. C., 1976; Mayer D., J., Price D. D., 1976; Marx J., 1977; Fields H. et al., 1978, и др.]. Эта своего рода «антиноцицептивная система» имеет свое морфологическое строение, физиологические и биохимические механизмы функционирования. Поскольку «болевое возбуждение строится как интегрированная реакция структур различного уровня центральной нервной системы (ЦНС) со специфическим в нейрохимическом отношении интегративным состоянием мозга» [Судаков К. В., 1979], становится совершенно очевидным, что на современном уровне знаний такое интегративное состояние не может рассматривать-

ся без
контрол
тельность
сти к бо
обезболи
но управ
ленно по
борьбы с
сессия о
мии мед
ширении
низмов с
обезболи

ся без учета функций антиноцицептивной системы, контролирующей и регулирующей болевую чувствительность. Раскрытие этих механизмов должно привести к более ясным представлениям как о боли, так и об обезболивании, что даст возможность более полноценно управлять этими процессами и тем самым направленно подходить к поиску новых эффективных средств борьбы с болью. Не случайно состоявшаяся в 1979 г. сессия отделения медико-биологических наук Академии медицинских наук СССР приняла решение о расширении исследований, связанных с изучением механизмов формирования болевых ощущений и методов обезбоживания.

ЧАСТЬ I

МЕХАНИЗМЫ БОЛЕВОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ

Глава 1. БОЛЬ КАК ЗВЕНО ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Боль формируется как ответная реакция организма на разрушающие его раздражители. Данная реакция, по-видимому, выработалась в процессе эволюции живых существ как приспособительное свойство, направленное на улучшение выживаемости во внешней среде, так как при помощи болевого ощущения определялись те раздражители, которые непосредственно угрожают его жизнедеятельности или даже жизнеспособности. Если бы организм не обладал чувством боли, как это наблюдается в отдельных случаях у людей («врожденная анальгия»), то своевременно определить вредоносность воздействия было бы невозможно, и смерть организма в таких случаях была бы более вероятной.

Начиная с аутоэкспериментов Геда (1903) и вплоть до настоящего времени, боль разделяется на два типа: первый тип — острая, «эпикритическая», боль, которая быстро осознается, легко детерминируется и локализуется, к ней быстро развивается адаптация и она продолжается не дольше, чем действие стимула; второй тип — грубая, «протопатическая», боль, которая осознается более медленно, плохо локализуется и детерминируется, сохраняется длительное время и к ней практически не возникает адаптации. Считается, что второй тип боли более эволюционно древний и менее совершенный как сигнал опасности.

Несмотря на многочисленные работы по изучению боли, до сих пор нет общепризнанного определения, что такое боль. Долгое время считалось, что боль — это своего рода шестое чувство, подобно осязанию, зрению, слуху и т. д. [Кассиль Г. Н., 1975]. Однако в отличие от сенсорных ощущений боль не является мономодальным чувством и, кроме того, может возникать при сильном раздражении таких сенсорных рецепторов, как рецепторы давления или температуры. Такая

трансформация ощущений, что сенсорных

В то же время ным ощущением боль как а разделял М. А. В. Вальский феномен реакции на но-вегетативные идентичные ятные воздействия состояний, а эмоция при этом ч [1980].

По мнению других сенсорию состоянием м аффективной ции предст состоянии о ленных, в к потребностей очередь свя но важной [1971].

Следова рицательну «drive» [М руется боле устранения представле ганизма, из нию данног

Еще бо гипотезу о ренней сред ства, несмо ды, и возм низма — «з в организм ционально

трансформация не наблюдается в межсенсорных отношениях, что свидетельствует о различии болевого и сенсорных ощущений.

В то же время не все авторы считали боль сенсорным ощущением. Так, еще Аристотель рассматривал боль как аффективное состояние. Эту точку зрения разделял М. И. Аствацатуров (1939). По определению А. В. Вальдмана (1980), «боль как психофизиологический феномен состоит из эмоционального ощущения и реакции на боль, включающей эмоциональные, моторно-вегетативные и гуморальные проявления, в целом идентичные комплексу стресс-реакции на неблагоприятные воздействия». Однако известно, что аффективные состояния могут возникать и без болевых ощущений, а эмоции можно подавить транквилизаторами, но при этом чувство боли сохраняется [Вальдман А. В., 1980].

По мнению D. J. Mayer (1979), боль не похожа на другие сенсорные модальности, а более схожа с состоянием мотивации и почти всегда сопровождается аффективным состоянием. Биологические же мотивации представляют собой эмоционально окрашенные состояния организма, возникающие на основе определенных, в каждом случае специальных внутренних потребностей организма, формирование которых в свою очередь связано с изменениями той или иной жизненно важной константы организма [Судаков К. В., 1971].

Следовательно, если рассматривать боль как отрицательную внутреннюю потребность, как аналог «drive» [Mayer D. J., 1979], на основе которой формируется болевое ощущение и в дальнейшем мотивация устранения этого ощущения, то необходимо иметь представления о тех жизненно важных константах организма, изменения которых и приводят к формированию данного ощущения.

Еще более 100 лет назад Клод Бернар высказал гипотезу о физиологическом законе постоянства внутренней среды организма. Именно за счет этого постоянства, несмотря на различные воздействия внешней среды, и возможна нормальная жизнедеятельность организма — «залог его свободной жизни». Действительно, в организме относительно постоянны такие его функционально значимые константы, как температура, ар-

териальное давление (АД), pO_2 , pH крови и т. д. Эти константы стали обозначать как жизненно важные, так как их изменения, выходящие за пределы функциональных, приводят к смерти организма. В то же время организм обладает способностью сохранять их на определенном функциональном уровне, что W. B. Cannon (1932) определил как регуляция или саморегуляция гомеостаза.

Согласно теории П. К. Анохина (1968) о функциональных системах, жизненно важные константы являются тем полезным приспособительным результатом, который служит основой функционирования биологических систем организма, т. е. функциональная система «является конкретным физиологическим аппаратом, благодаря которому осуществляется саморегуляция и гомеостаз». Так, например, повышение АД активирует соответствующие рецепторы, афферентная импульсация от которых поступает в ЦНС, откуда формируется эфферентная импульсация, вызывающая противоположные изменения АД. Это может быть опосредовано за счет различных механизмов: изменения просвета кровеносных сосудов, частоты сердечных сокращений и т. д. Благодаря этому параметры данной жизненно важной константы возвращаются к исходному уровню. В то же время изменения некоторых жизненно важных констант вызывают и определенные ощущения. Так, понижение температуры тела приводит к ознобу, т. е. сокращению мышц, что в свою очередь повышает температуру тела. Недостаток питательных веществ или воды в организме вызывает не только изменение химических констант крови, но и ощущение голода или жажды, что в свою очередь формирует поведение, направленное на устранение данного ощущения, на удовлетворение данной биологической потребности. Следовательно, изменение жизненно важных констант организма формирует особое ощущение — состояние биологической потребности (голод, жажда, озноб, жар и т. д.) с последующим формированием мотивации — состояния, направленного на удовлетворение возникшей отрицательной биологической потребности (например, пищевая или питьевая мотивации). Это может быть осуществлено с помощью целенаправленного поведенческого акта, полезный приспособительный результат которого заклю-

чается в восста-
важных конста

Таким обра-
ческой потребн
чувство, ооще
(осязания, зрен
связано с изме
констант органи
появление того
рицательную би
му, возможно е
менений жизни
жажды или голо
снижении питат
угрожают его
тех незначитель
ются «биологиче
ными высокочув
глюкорцепторы
шие изменения
ное ее однократ
Anand B. K. et al
введение сока в
лев Б. В., 1972].
жающие отрица
могут возникать
нальные колеба
конечном счете пр
лы функциональ
ность, выработан
ски целесообразн
способительным

Ощущение бо
рицательной биол
формирование сл
жизненно важны
это целостность
низма. Выше уже
жизни» служит по
в свою очередь с
ки, мембраны на
организма. Повре
ния постоянства
ткани и приводит

т. д. Эти
важные,
функции
В то же
ранять их
вне, что
ия или са-

функцио-
нты явля-
результатом,
биологи-
ая система
аппаратом,
регуляция
АД акти-
ентная им-
ткуда фор-
зывающая
ожет быть
ов: измене-
сердечных
метры дан-
ются к ис-
некоторых
ределенные
ела приво-
в свою оче-
аток пита-
ызывает не
рови, но и
ую очередь
устранение
ой биологи-
нение жиз-
рует особое
потребности
оследующим
направлен-
тельной био-
ая или пить-
ществлено с
ого акта, по-
орого заклю-

чается в восстановлении исходного уровня жизненно важных констант организма [Судаков К. В., 1971].

Таким образом, состояние отрицательной биологической потребности также несет в себе определенное чувство, ощущение, но оно отличается от других чувств (осознания, зрения, вкуса и т. д.) прежде всего тем, что связано с изменением внутренних жизненно важных констант организма. Следует, однако, подчеркнуть, что появление того или иного ощущения, отражающего отрицательную биологическую потребность, по-видимому, возможно еще до возникновения выраженных изменений жизненно важных констант. Так, ощущение жажды или голода проявляется не только при резком снижении питательных веществ в организме, которые угрожают его жизнедеятельности, но, вероятно, при тех незначительных их изменениях, которые улавливаются «биологическими регистраторами» — определенными высокочувствительными рецепторами. Например, глюкорецепторы гипоталамуса реагируют на малейшие изменения содержания глюкозы в крови, вызванное ее однократной инъекцией [Судаков К. В., 1971; Anand B. K. et al, 1964, и др.], или на одноразовое введение сока в ротовую полость животных [Журавлев Б. В., 1972]. Из этого следует, что ощущения, отражающие отрицательную биологическую потребность, могут возникать в ответ на незначительные функциональные колебания жизненно важных констант, что в конечном счете предупреждает их отклонения за пределы функционального уровня. Указанная закономерность, выработанная эволюцией, имеет свой биологически целесообразный смысл, так как содействует приспособительным реакциям организма, его выживанию.

Ощущение боли также, по-видимому, является отрицательной биологической потребностью, так как его формирование связано с изменением определенных жизненно важных констант организма. Одна из них — это целостность защитных покровных оболочек организма. Выше уже говорилось, что «залогом свободной жизни» служит постоянство внутренней среды, которая в свою очередь обеспечивается целостностью оболочки, мембраны на уровне клетки, ткани, органа и всего организма. Повреждение оболочки вызывает нарушения постоянства внутренней среды организма, органа, ткани и приводит к их гибели, поэтому целостность

защитной оболочки является одной из основных жизненно важных констант организма. При этом контроль целостности защитных оболочек организма (особенно внешних), непосредственно соприкасающихся с окружающей средой, необходим для нормальной его жизнедеятельности. Функции контролера сохранения целостности защитных оболочек организма выполняет боль, возникая всякий раз, когда эта целостность нарушена.

По-видимому, формирование чувства боли как сигнала нарушения целостности защитных оболочек организма явилось приспособительным свойством, содействующим выживанию и выработанным в процессе эволюции живых существ, так как ощущение боли, сигнализирующее даже о незначительном разрыве защитной оболочки, может вызвать своевременные реакции, предотвращающие дальнейшее разрушение, и тем самым сохранить жизнеспособность организма. В то же время в процессе эволюции выработалось и более совершенное свойство: ощущение боли возникает не только при разрыве оболочки, но и при таком воздействии, которое потенциально может привести к ее разрыву [Кассиль Г. Н., 1975]. Это обеспечивается соответствующими рецепторами. Этим в процессе эволюции был сделан новый шаг в приспособительных реакциях, что дает возможность организму осуществлять защитную реакцию на те раздражители внешней среды, которые не нарушили, но могут нарушить целостность защитных оболочек организма.

Клинические наблюдения показали, что так называемая первая, острая эпикритическая боль возникает именно при разрушающих воздействиях на защитные оболочки организма [Bowsher D., 1978]; она сигнализирует не только о возможном или уже произошедшем нарушении ее целостности, но и дифференцирует место нарушения, что дает возможность организму принять соответствующие меры защиты.

Таким образом, боль возникает при нарушении такой жизненно важной константы организма, как целостность его защитных покровных оболочек, обеспечивающих постоянство внутренней среды. Подобно другим ощущениям (голод, жажда), боль является отрицательной биологической потребностью, формирующей мотивацию избавления от этого ощущения.

Формирование чувствительности к боли как при нарушении целостности оболочек, так и при нарушении функций органов, например, вследствие перенесенного инфаркта миокарда, является таким же (висцеральным) сигналом нарушения целостности организма — уровня жизни, как и ощущение боли — уровня жизни, что на нашей планете является результатом нарушения целостности организма, и в конечном итоге приводит к смерти.

Мнение, что ощущение боли является сигналом нарушения целостности организма, подтверждается тем, что при нарушении целостности оболочек организма, например, при нарушении целостности тканей, возникает ощущение боли. Это ощущение боли является сигналом нарушения целостности организма, что подтверждается тем, что при нарушении целостности оболочек организма, например, при нарушении целостности тканей, возникает ощущение боли. Это ощущение боли является сигналом нарушения целостности организма, что подтверждается тем, что при нарушении целостности оболочек организма, например, при нарушении целостности тканей, возникает ощущение боли.

Можно думать, что ощущение боли является сигналом нарушения целостности организма, что подтверждается тем, что при нарушении целостности оболочек организма, например, при нарушении целостности тканей, возникает ощущение боли. Это ощущение боли является сигналом нарушения целостности организма, что подтверждается тем, что при нарушении целостности оболочек организма, например, при нарушении целостности тканей, возникает ощущение боли. Это ощущение боли является сигналом нарушения целостности организма, что подтверждается тем, что при нарушении целостности оболочек организма, например, при нарушении целостности тканей, возникает ощущение боли.

Формирование второй, грубой, плохо дифференцированной протопатической боли, которая возникает как при нарушении целостности кожных покровов, вслед за первой болью [Bousher D., 1978], так и без такого (висцеральная боль), вероятно, связано с изменением другой жизненно важной константы организма — уровня кислородного дыхания тканей. Известно, что на нашей планете жизнь всего живого (за исключением некоторых видов бактерий) основана на утилизации кислорода. Именно кислород питает все клетки организма, и без него живая ткань превращается в мертвую.

Мнение, что боль возникает при нарушении тканевого дыхания, неоднократно высказывалось различными авторами (В. Ф. Чиж, С. Д. Балаховский, Г. Н. Кассиль и др.), однако множество изменений в химических тканевых процессах организма при болевых ощущениях пока не дает четких представлений о всех их связях с окислительными реакциями. Тем не менее установлено, что введение любых веществ, нарушающих окислительные процессы в тканях, приводит к возникновению боли [Кассиль Г. Н., 1975]. Характерно, что и прекращение доступа крови (основного переносчика кислорода к тканям) вызывает жгучую боль [Милнер П., 1973], тогда как избыток кислорода даже увеличивает порог боли [Declava N. et al., 1978].

Можно думать, что несмотря на различные биохимические реакции, возникающие в тканях при патологических нарушениях (воздействие химических веществ, воспаление, изменения обмена веществ и т. д.), боль появляется в конечном итоге при нарушении именно окислительных тканевых процессов, нарушении тканевого дыхания, что немедленно улавливается соответствующими рецепторами. П. К. Анохин (1956) писал: «Всюду, где процесс приводит к изменению и очевидно также к асфиксии свободных нервных окончаний, там в конечном счете возникает болевое ощущение». Следовательно, снижение константы кислородного обеспечения тканей организма, вероятно, ниже определенного функционального уровня, вызывает болевое ощущение вне зависимости от причин: разрыв тканей или закупорка кровеносных сосудов, нарушение обмена веществ или воспаление. Если учесть, что абсолютно все органы и ткани организма (в том числе

и покровные оболочки) нормально функционируют только при достаточном кислородном обеспечении, т. е. при определенном уровне кислородного дыхания, то, следовательно, этот уровень является важнейшей константой организма. Поскольку возникновение болевого ощущения и в этом случае — результат нарушения жизненно важной константы организма, оно также является отрицательной биологической потребностью, формирующей мотивацию избавления от этого ощущения.

Таким образом, нарушения двух жизненно важных констант организма — целостности покровных защитных его оболочек, обеспечивающих изолированность внутренней среды и тем самым ее постоянство и определенного уровня окислительных процессов в тканях организма, обеспечивающего их нормальную жизнедеятельность, вызывают появление болевых ощущений. В то же время нарушения данных констант «запускают» определенную функциональную систему организма, которая контролирует эти жизненно важные константы.

Согласно концепции П. К. Анохина, всякое отклонение констант организма немедленно улавливается соответствующими рецепторами. В данной системе это относится к рецепторам, контролирующим целостность покровных оболочек и уровень тканевого дыхания, афферентная импульсация от которых в ЦНС вызывает возбуждение соответствующих нервных центров и формирует отрицательную биологическую потребность, ощущение боли, сигнализируя о нарушении упомянутых выше констант. В то же время функциональная система стремится восстановить нарушенные жизненно важные константы организма, вернуться к исходному полезному приспособительному результату, вследствие чего ощущение боли вызывает ответные реакции организма, приводящие к восстановлению целостности покровных оболочек организма и нормализации уровня кислородного дыхания тканей. Это в свою очередь приводит к исчезновению болевых ощущений (схема 1) и достигается, с одной стороны, совокупностью реакций, направленных на устранение болевого раздражителя, с другой — реакциями, обеспечивающими восстановление гомеостаза [Дионесов С. М., 1963].

Прежде всего боль вызывает резкое повышение мышечной активности и тонуса скелетной мускулату-

СХЕМА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
В КАЧЕСТВЕ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ПОТРЕБНОСТИ

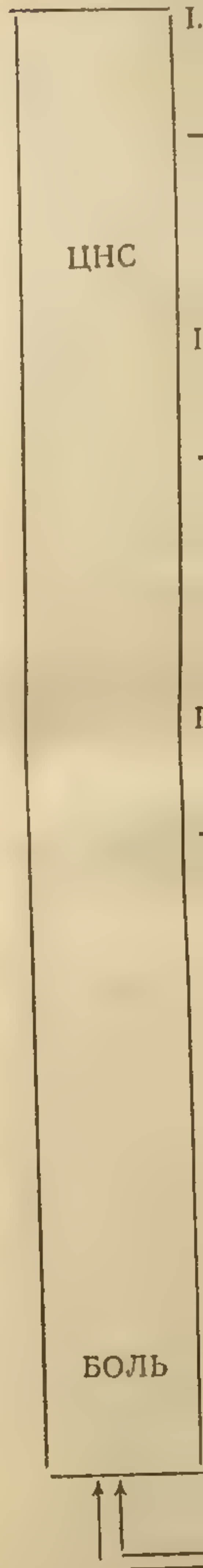
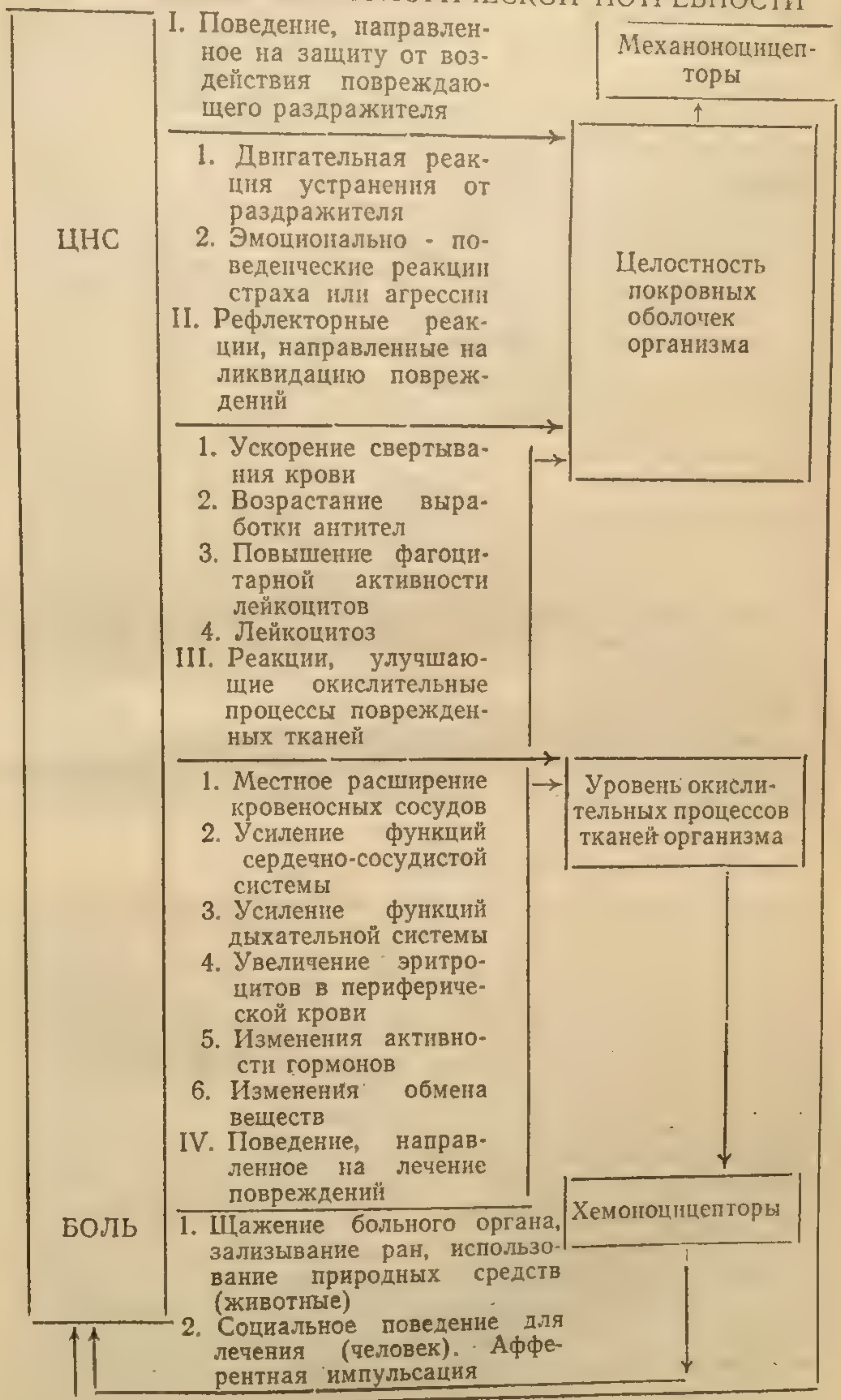


СХЕМА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ С УЧАСТИЕМ БОЛИ В КАЧЕСТВЕ ПЕРЦЕПТУАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОТРЕБНОСТИ



ры [Дионесов С. М., 1963], формирующее защитную двигательную реакцию животных и человека от вредного раздражителя, что особенно характерно при нарушении целостности покровных оболочек организма. Затем возникает поведение, направленное на восстановление их целостности, которое у животных может выражаться в зализывании ран и щажении больного органа [Анохин П. К., 1965], а у людей — в целом комплексе поведенческих актов, осуществляющих лечение. Кроме того, при нарушении целостности покровных оболочек организма имеют место кровотечения и внедрение патогенных микроорганизмов, в связи с чем в крови увеличивается содержание протромбина и кровяных пластинок, а также лейкоцитов, повышается их фагоцитарная активность, возрастает выработка антител [Дионесов С. М., 1963]. Все эти реакции способствуют заживлению ран, т. е. восстановлению целостности покровных оболочек.

При нарушении окислительных процессов в органах и тканях, в том числе и покровных оболочек (нарушении тканевого дыхания), боль, активирующая симпатическую и другие системы организма, вызывает ответные реакции, улучшающие кислородное снабжение пораженного органа, что, с одной стороны, компенсирует недостаточность окислительных процессов в нем, с другой — улучшает трофику тканей. Все это способствует нормализации тканевого дыхания.

Так, во-первых, болевое возбуждение на основе механизма аксон-рефлекса вызывает местное расширение кровеносных сосудов непосредственно в зоне повреждения [Gazelius B., Olgart L., 1980], приводящее к усилению поступления крови к поврежденной ткани и, следовательно, к усилению тканевого дыхания. Во-вторых, согласно данным С. М. Дионесова (1963), при болевом возбуждении увеличиваются частота и амплитуда дыхательных движений, способствующих поглощению кислорода; увеличивается содержание в периферической крови эритроцитов за счет опорожнения кровяных депо, что способствует доставке кислорода к пораженным тканям; учащается сердечная деятельность, повышается АД, расширяются кровеносные сосуды и изменяется белковый, жировой, углеводный и минеральный обмен. Это также приводит к усилению кислородного обеспечения и улучшению трофики тка-

ней. В к
тканевое
денным
заживле
важное
мулятор

Кром
мотиваци
направл
нечном
становле
ганизма
прекращ
их аффе
чезнове

Таки
ляется
формиру
нент той
рует два
зультат
1) цело
щих из
постоян
кислоро
нормал

Глава I

В пред
мах бо
ложные
ности б
что бол
предпо
ровал
боль я
болевы
ские пу
цифиче
тая в I
фическ
рассма
мации

ней. В конечном итоге все эти реакции нормализуют тканевое дыхание. Характерно, что у людей с врожденным отсутствием чувства боли наблюдается вялое заживление ран [Рубин Л., 1964], что указывает на важное значение именно болевых ощущений как стимуляторов восстановительных процессов в организме.

Кроме того, именно болевые ощущения, формируя мотивацию избавления от них, приводят к поведению, направленному на лечение ран или болезни, что в конечном счете ведет к восстановлению гомеостаза. Восстановление же целостности покровных оболочек организма и нормализация тканевого дыхания ведут к прекращению активации соответствующих рецепторов, их афферентных импульсаций, и, следовательно, к исчезновению болевых ощущений.

Таким образом, можно предполагать, что боль является отрицательной биологической потребностью, формирующей перцептуально-мотивационный компонент той функциональной системы, которая контролирует два важнейших полезных приспособительных результата, две жизненно важные константы организма: 1) целостность его покровных оболочек, обеспечивающих изолированность от внешнего мира и тем самым постоянство внутренней среды организма, и 2) уровень кислородного дыхания тканей, поддерживающий их нормальную жизнедеятельность.

Глава II. ПРОВЕДЕНИЕ БОЛЕВОЙ ИМПУЛЬСАЦИИ

В представлениях об общих физиологических механизмах боли долгое время сосуществуют две противоположные точки зрения. Одна из них — теория специфичности болевых путей — основывается на утверждении, что боль является самостоятельным ощущением; это предполагал еще Авиценна и окончательно сформулировал в 1895 г. М. Фрей. Согласно этой концепции, боль является результатом возбуждения специальных болевых рецепторов и имеет собственные специфические пути проведения болевой импульсации, как и специфические нервные центры. Вторая теория, выдвинутая в 1894 г. А. Гольдшейдером, утверждает неспецифическую природу механизма болевого возбуждения и рассматривает возникновение боли как результат суммации сенсорных раздражений, вызывающих сильное

воздействие и тем самым — боль. Все остальные теории, возникшие позднее [Хаяутни В. М., 1965; Melzack R., Wall P., 1965; Perl E. R., 1971; Dennis S. G., Melzack R., 1977] практически представляют собой различные модификации этих двух концепций.

В настоящее время доказано, что большинство нервных образований, возбуждающихся ноцицептивными стимулами, реагируют и на неповреждающие раздражения. В то же время неоднократно описывались отдельные нейроны, отвечающие только на ноцицептивные стимулы. Однако большая часть их представлялась как рецепторные образования в коже, мышцах и висцеральных органах [Zimmerman M., 1976], тогда как для центральных структур такие свойства нервных клеток показаны менее отчетливо и их существование не признается строго доказанным [Смолин Л. Н., 1975]. Для большинства этих нейронов в ЦНС характерна конвергенция как сенсорных, так и ноцицептивных импульсаций, поэтому до последнего времени и та и другая теории имеют право на существование.

Рецепторы боли. Известно, что все соматические рецепторы по порогу чувствительности разделяются на низкопороговые и высокопороговые. Низкопороговые рецепторы активно возбуждаются неповреждающими раздражителями (прикосновение, давление и т. д.), а при усилении раздражения до повреждающей степени наблюдается даже ослабление их реакции [Dodt E., Zotterman I., 1952; Vroman K., 1959]. Однако и низкопороговые рецепторы, передающие импульсацию по $A_{\alpha, \beta}$ -волокну, также могут быть ноцицепторами, поскольку при повторной стимуляции, вызывающей вовлечение только A_{α} -волокон, наблюдается возникновение болевых ощущений у человека [Willer J. C., Bourgoin F., 1978], хотя этот факт оспаривается R. G. Hallin и соавт. (1981).

Высокопороговые рецепторы, как правило, возбуждаются при воздействии сильных повреждающих раздражителей (сильное сжатие, уколы, разрезы, сильные температурные воздействия, воздействия химических веществ и т. д.), но могут реагировать и на неповреждающие стимулы. Эти высокопороговые рецепторы получили название болевых рецепторов или ноцицепторов [Смолин Л. Н., 1975]. По классификации A. Iggo (1977), рецепторы кожи делятся на механорецепторы,

механорецепторы, ноцицепторы, окончание, которые пла и некото волокна ния, да что мож ров при

Если возбужд тип ноц деполяр смещени никать на введ нолитик механич нер П.,

К ме относят

1. Н возбуж реагиру на хими кие, пов быстро первой

2. Н локон, лами, н имеют у

3. Н располо рехода сильно

лой. Бы 4. Н кон, ко сгибани

5. Т A_{α} -волс раздра на охла

23653

механоноцицепторы и ноцицепторы. Считается, что ноцицепторы представляют собой свободные нервные окончания немиелинизированных волокон, образующие плексиморфные сплетения в тканях кожи, мышц и некоторых органов. Обнаружены и тонкие нервные волокна, связывающие их с рецепторами прикосновения, давления и температуры (волокна Тимофеева), что может служить основой возбуждения ноцицепторов при сильных сенсорных раздражениях.

Если рассматривать ноцицепторы по механизму их возбуждения, то можно выделить два типа. Первый тип ноцицепторов—это механоноцицепторы, так как их деполяризация происходит в результате механического смещения мембраны, что позволяет ионам натрия проникать внутрь клетки. Хотя они способны реагировать на введение ацетилхолина, которое блокируется холинотиками, но при этом чувствительность рецептора к механическим раздражениям не снижается [Милнер П., 1973].

К механоноцицепторам кожи [Смолин Л. Н., 1975] относятся следующие.

1. Ноцицепторы кожи с афферентами A_{Δ} -волокон, возбуждающиеся механическими стимулами, почти не реагирующие на термические и совсем не реагирующие на химические раздражения. Рецептивные поля их узкие, повторные раздражения их инактивируют и у них быстро развивается адаптация (что характерно для первой эпикритической боли).

2. Ноцицепторы эпидермиса с афферентами С-волокон, которые возбуждаются механическими стимулами, на нагревание или охлаждение не реагируют, имеют узкие рецептивные поля, легко адаптируются.

3. Ноцицепторы мышц с афферентами A_{Δ} -волокон, расположенные на поверхности мышц и в местах перехода мышцы в сухожилие. Активируются особенно сильно при давлении тупыми предметами на укол иглой. Быстро адаптируются.

4. Ноцицепторы суставов с афферентами A_{Δ} -волокон, которые возбуждаются только при чрезмерном сгибании или выкручивании суставов.

5. Тепловые ноцицепторы кожи с афферентами A_{Δ} -волокон, которые возбуждаются на механические раздражения и нагревание $36-43^{\circ}\text{C}$ и не реагируют на охлаждение.

Второй тип ноцицепторов — это хемоноцицепторы. Деполяризация их мембраны возникает при воздействии химических веществ (растворы хлористоводородной, серной и уксусной кислот, гистамин, ацетилхолин, окситриптами, брадикинин и др.), т. е. тех веществ, которые в подавляющем большинстве нарушают окислительные процессы в тканях. Характерно, что после действия повреждающих раздражителей их чувствительность значительно повышается и они приобретают способность реагировать на ранее не повреждающие механические и термические стимулы [Смолин Л. Н., 1975]. Данный тип ноцицепторов локализуется как на покровных оболочках организма, так и в глубоких тканях, в том числе в висцеральных органах и особенно их много в оболочках кровеносных сосудов [Кассиль Г. Н., 1975]. К хемоноцицепторам Л. Н. Смолин (1975) относит следующие.

1. Подкожные ноцицепторы с афферентами С-волокон, активирующиеся механическими стимулами при сильном давлении на кожу и подкожном введении химических веществ.

2. Ноцицепторы кожи с афферентами С-волокон, активирующиеся механическими стимулами и сильным нагреванием. Характерно, что при воздействии на кожу обезьян термального раздражителя от 36 до 43°C реагируют рецепторы с афферентами A_{Δ} -волокон, а от 41 до 53°C — ноцицепторы с афферентами С-волокон [Cambell J. N. et al., 1978]. Данные ноцицепторы медленно адаптируются.

3. Ноцицепторы кожи с афферентами С-волокон, возбуждающиеся механическими стимулами и охлаждением до 15°C.

4. Ноцицепторы мышц с афферентами С-волокон, активирующиеся на механические, термические и химические раздражители, в том числе на брадикинин и гистамин [Mense S., 1977].

5. Ноцицепторы внутренних паренхиматозных органов, локализующиеся, вероятно, главным образом в стенках артериол [Кассиль Г. Н., 1975].

Таким образом, большинство механоноцицепторов имеют афференты A_{Δ} -волокон, и они расположены так, что обеспечивают контроль целостности кожных покровов организма, суставных сумок, поверхности мышц.

Хе
слоях
но че
заций
контро
сле и
(1976)
на са
результ

Аф
ную и
ции от
стему
соглас
стые
ведени
линиз
дения

Пр
нервн
стотн
локна
драже
лишь

По
нерво
актива
ническ
С-воло
блокад
муляц
каде
болевы
Некото
быть
нерво
Сембе
зывают
волоко
терма
... Бо
нам, че
и обра
став з

Хемоноцицепторы расположены в более глубоких слоях кожи и передают импульсацию преимущественно через афференты С-волокон. Особенности локализации хемоноцицепторов наводят на мысль, что они контролируют дыхательные функции тканей, в том числе и покровных оболочек. По мнению Р. W. Nathan (1976), болевые рецепторы делятся на реагирующие на само повреждение и на те, которые реагируют на результат этого разрушения.

Афферентные волокна, передающие ноцицептивную информацию. Передача ноцицептивной информации от ноцицепторов в ЦНС осуществляется через систему первичных афферентов по A_{Δ} - и С-волоконам, согласно классификации Гассера: A_{Δ} -волокна — толстые миелинизированные волокна со скоростью проведения импульсации 4—30 м/с; С-волокна — немиелинизированные тонкие волокна со скоростью проведения импульсации 0,4—2 м/с.

При распространении болевой импульсации по нервным волокнам в них регистрируются высокочастотные и длительные разряды, достигающие в С-волоконках до 100 имп/с, тогда как при неболевом раздражении механорецепторов их частота составляет лишь 15—40 имп/с [Iggo A., 1960].

Показано, что при электростимуляции кожных нервов обезьян первая боль в основном зависит от активации A_{Δ} -волокон, тогда как вторая боль и тонические сокращения мышц связаны с активацией С-волокон [Georgopoulos A. P., 1977]. У людей при блокаде миелинизированных волокон ишемией стимуляция вызывала боль второго типа, но при блокаде С-волокон лидокаином вообще не наблюдалось болевых ощущений [Torebjork H., Hallin R., 1973]. Некоторые авторы считают, что первая боль может быть обусловлена и активацией С-волокон кожных нервов [Beitel R., Dubner R., 1976; La-Motte R. H., Sembell J. N., 1978], хотя большинство все-таки связывают проявление первой боли с возбуждением A_{Δ} -волокон [Perl E. R., 1968; Beck p. et al., 1974; Zimmerman M., 1976].

Болевая импульсация, идущая по A_{Δ} - и С-волоконкам через задние корешки вступает в спинной мозг и образует два пучка: меднальный, входящий в состав задних восходящих столбов спинного мозга, и

латеральный, переключающийся на нейронах, расположенных в задних рогах спинного мозга. Установлено, что латеральная часть задних корешков содержит A_{Δ} - и С-волокна [Sindow M. et al., 1974; Snyder R., 1977]. На обезьянах [La-Motte C., 1977] и кошках [Perl E. R., 1977] показано, что A_{Δ} -волокна задних корешков заканчиваются в первых двух слоях серого вещества спинного мозга, тогда как С-волокна — в его студенистом веществе (substantia gelatinosa). Кроме того, определенное количество С-волокон идет через вентральные корешки [Appelbaum M. et al., 1976].

Первая релейная станция болевой импульсации. Согласно схеме D. Bousher (1978), клетки маргинальной зоны студенистого вещества (I—II слои, по классификации Рекседа, 1952) имеют моносинаптический вход как от A_{Δ} -волокон, так и от первичных афферентов С-волокон, и отдают аксоны, восходящие в контралатеральном переднелатеральном канатике [Kumazawa T. et al., 1975]. Показано также, что аксоны этих нейронов посылают коллатерали и в ипсилатеральный вентральный рог [Motsuschito M., 1969]. Другая же часть нейронов II слоя и III его слоя, среди которых имеются окончания первичных афферентов, идущих через латеральную часть задних корешков, отдают длинные восходящие волокна. Нейроны же последующих слоев заднего рога спинного мозга не имеют прямых моносинаптических входов, на них конвергируют импульсы из первых трех слоев, но от них отходят длинные восходящие проекции к супраспинальным структурам [Wall P. D., 1967; Bousher D., 1978].

Согласно обзору, сделанному А. В. Вальдманом и Ю. Д. Игнатовым (1976), интернейроны заднего рога имеют свои функциональные особенности. Клетки I слоя (маргинальная зона), к которым подходят тонкие ноцицептивные волокна, активируются как ноцицептивными, так и ненотицептивными стимулами и обеспечивают передачу болевой информации к супраспинальным структурам, образуя наряду с другими интернейронами спино-таламический тракт. Даже одноразовое возбуждение нейронов I слоя через афференты С-волокон длится в медленном ритме около 30 мин. Кроме того, имеются нейроны, активирую-

щиеся ч
даются

Клет
ствии м
С-воло
клеток
ным ко
так наз
разуюш
аффере
между
тами п
в студе
с вентр
сорные
ном на
1960; Sz

На п
руют в
рентные
возника
мически
они не
ральных
буждени
сация; н
нов это
ного м
(«wind-
ности п
волокон
спинно-
таламич

На
идушая
вым м
1968; Го
чем в ре
возбужд
основани
в форми
ка. Кро
внутриа
son J. M

щиеся через афференты A_{Δ} -волокон, которые возбуждаются только при механическом нарушении кожи.

Клетки II и III слоев возбуждаются при воздействии механических и термальных стимулов от A_{Δ} - и С-волокон [Randis M., Miletic V., 1977]. Аксоны этих клеток входят в тракт Лиссауэра. Важным структурным компонентом студенистого вещества являются так называемые Р-нейроны (пирамидной формы), образующие обратную связь с терминалями первичных афферентов. Кроме того, имеются обширные связи между аксонами желатинозных нейронов и дендритами пирамидных клеток. Следует подчеркнуть, что в студенистое вещество (желатинозную субстанцию) с вентральной стороны входят толстые, вероятно, сенсорные волокна, которые разветвляются в радиальном направлении по всей ее глубине [Жукова Г. П., 1960; Szentagothai J., 1964].

На нейроны IV слоя, дендриты которых пенетрируют в студенистое вещество, конвергируют афферентные сигналы от всех типов кожных афферентов, возникающие при механических, термальных и химических раздражениях кожи [Wall P. D., 1967], но они не отвечают на стимуляцию мышечных и висцеральных афферентов. Интенсивное и длительное возбуждение нейронов данного слоя вызывает импульсация, идущая по афферентам С-волокон. Для нейронов этого и последующего слоев заднего рога спинного мозга характерен феномен «взвинчивания» («wind-up») — увеличение интенсивности и длительности позднего разряда при повторной активации С-волокон. Аксоны нейронов IV слоя входят в состав спинно-цервикального [Fetz E., 1968] и неоспинно-таламического [Morin F., 1955] путей.

На нейроны V слоя конвергирует импульсация, идущая по кожным, висцеральным и высокопороговым мышечным афферентам [Костюк П. Г., и др., 1968; Гокин А. И. и др., 1973; Wall P. D., 1967], причем в результате такой конвергенции может быть как возбуждающий, так и тормозный эффект. Это дает основание считать, что они играют определенную роль в формировании соматовисцерального болевого потока. Кроме того, нейроны V слоя возбуждаются при внутриартериальном введении брадикинина [Besson J. M. et al., 1972]. Аксоны нейронов V слоя ча-

стично идут к мотонейронам [Гокин А. П. и др., 1973], а также входят в боковой и в контралатеральный передний столб, образуя спино-цервикальный, неоспино-таламический и спино-таламический пути [Morin F., 1955; Mendell L., 1966].

Нейроны VI—VIII слоев активируются как тактильными, так и ноцицептивными стимулами. Не имея прямых контактов с первичными афферентами, нейроны данных слоев заднего рога спинного мозга получают импульсацию от дорсальных нейронов. Они имеют широкие рецептивные поля [Wall P. D., 1973], и на некоторые из этих нейронов конвергируют соматические и висцеральные импульсы [Fields H. L. et al., 1970]. Все эти нейроны максимально активируются периферической ноцицептивной импульсацией [Fields H. L. et al., 1977].

Таким образом, нейроны заднего рога спинного мозга представляют собой первую станцию переключения ноцицептивной импульсации. Эта станция имеет определенные особенности строения, связанные в первую очередь с тем, что моносинаптические контакты с первичными афферентами имеют нейроны только I—III слоев, тогда как нейроны последующих слоев получают импульсацию уже после данного переключения. В связи с этим описываются и различные функциональные характеристики нейронов заднего рога. Так, часть нейронов активируется только сенсорными стимулами, другая — и сенсорными, и ноцицептивными, третья — только ноцицептивными, причем последние проецируются только в спино-таламический путь, а первые — в спино-таламический и спино-цервикальные пути [Iggo A., 1977]. Среди ноцицептивных нейронов различают специфические, реагирующие на исключительно ноцицептивные раздражители, и так называемые широкодинамические нейроны (*wide-dynamic range*), которые, составляя треть всех нейронов, реагируют на низкопороговые механические стимулы, но максимально — на ноцицептивные раздражители [Dickenson A. et al., 1980].

Проводящие пути болевой импульсации. Лемнисковая система. Проводящие пути ноцицептивной импульсации неоднократно и достаточно подробно описаны в литературе [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976, и др.], поэтому мы коротко их перечислим.

Как
идуший
восходя
пульсаци
ферентов
видных я

Колл
оканчива
мозга и
вой пот
восходя
стигают
оттуда
больших
1976]. А
болеваю
тельно
1977].

Спин
зоне спи
ного це
идет че
переключ
них вен
дуют к
больших
теральн
механич
ler G. с
С-воло
«взвинч
казано,
цептивн
лин Л.

Если
являетс
у птиц,
и полу
sher D.
чается
ного яд
распро
[Hassle
ферент

Как уже указывалось выше, медиальный пучок, идущий от задних корешков, входит в состав задних восходящих столбов спинного мозга и, собирая импульсацию от кожи, сухожилий и висцеральных афферентов, без перерыва восходит до тонких и клиновидных ядер продолговатого мозга.

Коллатерали аксонов, идущих по задним столбам, оканчиваются на нейронах заднего рога спинного мозга и тем самым могут оказывать влияние на болевой поток, идущий через эти нейроны. Вторичные восходящие проекции через медиальную петлю достигают задних вентральных ядер таламуса (VP), а оттуда проецируются в соматосенсорные зоны коры больших полушарий [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976]. Аксоны задних столбов способны передавать болевую информацию, и некоторые из них исключительно ноцицептивны [Dennis S. G., Melzack R., 1977].

Спино-цервикальный тракт в дорсолатеральной зоне спинного мозга восходит до нейронов латерального цервикального ядра на уровне C_1 — C_{II} , далее идет через латеральную часть медиальной петли и переключается на нейронах контралатеральных задних вентральных ядер таламуса, аксоны которых следуют к I и II зонам соматосенсорной области коры больших полушарий. Установлено, что нейроны латерального цервикального ядра отвечают на кожную механическую и температурную стимуляцию [Giesler G. et al., 1979], на стимуляцию как A_{α} -, так и С-волокон, и некоторые из них проявляют феномен «взвинчивания» [Dennis S. G., Melzack R., 1977]. Показано, что спино-цервикальный путь передает ноцицептивную импульсацию при воспалении тканей [Смолин Л. Н., 1981] и от мышц [Kniffke K. et al., 1977].

Если прямой спино-таламический путь хорошо выявляется у высших млекопитающих и у человека, то у птиц, крыс, кроликов и кошек он выражен слабее и получил название неоспино-таламического [Bowsher D., 1957]. Он проходит без перерыва и переключается на нейронах базальной части заднего вентрального ядра таламуса. Таламокортикальные проекции распространяются на заднюю центральную извилину [Hassler R., 1960]. Такие признаки проведения афферентных сигналов по неоспино-таламическому

пути, как унилатеральность, соматотопическая организация, большая скорость проведения импульсации предполагают, что по этому пути проводятся сигналы хорошо локализованной детерминированной боли и им обеспечивается информация о ее локализации [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976].

Несмотря на классические представления, что по лемнисковой системе не проводится болевая импульсация, в последнее время появляется все больше фактов, свидетельствующих о причастности лемнисковых путей к формированию болевого возбуждения. В частности, показано, что боль у человека, находящегося под наркозом, можно вызвать раздражением целого ряда лемнисковых образований: дорсального латерального канатика спинного мозга, вентробазального комплекса ядер таламуса, I и II соматосенсорных зон коры больших полушарий. Электрофизиологические исследования показали, что нейроны, активирующиеся на ноцицептивные стимулы, имеются практически во всех лемнисковых структурах: задних столбах, спино-цервикальном пути, ядрах задних столбов, латеральном цервикальном ядре, медиальном лемниске, вентробазальном комплексе ядер таламуса, I и II зонах сенсомоторной области коры головного мозга [Смолин Л. Н., 1975]. Разрушение этих областей, как правило, вызывает временную гипоалгезию. В связи с этим высказывается мнение, что через лемнисковую систему осуществляется сенсорно-дискриминационная болевая перцепция [Dennis S. G., Melzack R., 1977]. Однако пока еще нет абсолютно убедительных доказательств, что те элементы, которые активируются ноцицептивной импульсацией и локализованы на различных уровнях лемнисковой системы, действительно являются представителями этой системы, а не рассеянными единицами экстралемнисковой системы [Смолин Л. Н., 1975].

Экстралемнисковая система. Для экстралемнисковых афферентных путей характерна диффузная организация, поэтому нет четких критериев их дифференцирования [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976]. Тем не менее вентролатеральные (экстралемнисковые) восходящие проекции подразделяют на спино-ретикулярные, спино-тектальные и спино-бульбо-таламические пути. Считается, что экстралемнисковая си-

стема обес-
ния без
по их мод

Начал
с нейрона
ного моз
чительной
тералей
происход
рентной
ядра. По
ра вызыв
а также
спинного
вирующи
ber L. е
барных
ных тала
а часть
ходит че
к ядрам

Совме
бульбарн
название
не имеет
протяже
множест
тральном
дорсальн
пускаетс
ного сер
ществля
ции (Воч

На
диффузи
путь дос
рой — пр
таламус
ядра та
спино-та
является
чения в

Данн
болевого

система обеспечивает генерализованные формы ощущения без тонкого дифференцирования раздражителей по их модальности и локализации.

Начало вентролатеральных проекций связывают с нейронами V—VIII слоев Рокседа заднего рога спинного мозга, а также его I слоя. Кроме того, они в значительной степени получают импульсацию от коллатералей лемнисковых путей. На бульбарном уровне происходит частичное переключение данной афферентной импульсации на нейронах гигантоклеточного ядра. Показано, что электрораздражение данного ядра вызывает сильные болевые реакции у животных, а также активацию нейронов VII слоя заднего рога спинного мозга и торможение нейронов V слоя, активирующихся при ноцицептивной стимуляции [Naber L. et al., 1979]. Восходящие проекции от бульбарных ретикулярных нейронов достигают медиальных таламических ядер (бульбо-таламический тракт), а часть волокон, минуя гигантоклеточное ядро, проходит через ретикулярную формацию среднего мозга к ядрам таламуса.

Совместно с проекциями, берущими начало от бульбарного уровня, эта сложная система получила название «диффузный покрывочный путь», который не имеет строго очерченных границ. Кроме того, на протяжении среднего мозга диффузный пучок отдает множественные коллатерали в медиальном (к центральному серому околотоводопроводному веществу) и дорсальном (к верхним буграм) направлениях. Допускается, что на уровне дорсальной части центрального серого околотоводопроводного вещества также осуществляется переключение ноцицептивной импульсации (Bowshe D., 1957).

На уровне промежуточного мозга восходящий диффузный путь разделяется на два пути: первый путь достигает интраламинарных ядер таламуса, второй — проходит через структуры субталамуса, гипоталамуса и неопределенной зоны. Интраламинарные ядра таламуса получают и прямые проекции палеоспино-таламического пути, но большая часть проекций является вторичными — восходящими после переключения в гигантоклеточном ядре.

Данный комплекс ядер осуществляет интеграцию болевого потока, в частности неспецифической боле-

вой импульсации [Comelli F., 1975; Guillbaud G. et al., 1977], и ее модуляцию [Marburg D. L., 1973].

К задней группе ядер таламуса афферентируются импульсации, идущие по спино-таламическому и спино-цервикальному путям от интернейронов I и V слоев заднего рога спинного мозга. Кроме того, в этой области оканчивается часть восходящих волокон от релейных нейронов спино-бульбарного и спино-тектального путей. К этим ядрам поступает импульсация от мышц и суставов, а также температурная импульсация.

Считается, что таламус является конечной станцией переключения болевой импульсации [Comelli F., 1975].

Неспецифические ядра таламуса имеют прямые связи со II зоной соматосенсорной (сенсомоторной) области коры больших полушарий [Rose J., Woolsey C., 1948; Anderson S. A., 1962]; парафасцикулярный комплекс ядер проецируется на все области коры, в том числе верхнюю лобную извилину и теменную область [Милнер П., 1973], а также на премоторную кору и II соматосенсорную зону коры [Guilbaud G. et al., 1977].

Установлено, что поле S_2 соматосенсорной зоны коры получает ноцицептивную и пульпарную афферентацию [Guilbaud G. et al., 1977]. Кроме того, II соматосенсорная зона коры головного мозга получает проекции и от восходящих лемнисковых путей и в ней имеется достаточно четкая соматотопическая организация [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976]. I соматосенсорная зона коры связана с сенсорными ядрами переключения, но в ней показаны и нейроны, которые активируются ноцицептивными стимулами от широких афферентных полей [Mountcastle V., Rowell T. P., 1959]. При электрораздражении этой области коры у людей возникало чувство боли, а разрушение приводило к гиперпатии [Guilbaud G. et al., 1977], однако не все авторы наблюдали данные изменения. Тем не менее признается, что соматосенсорная зона коры, особенно поле S_2 , участвует в интеграции болевого потока и в меньшей степени в определении локализации его на поверхности тела. По общему мнению, экстралемнисковая система связана с передачей болевой импульсации и, по-видимому, фор-

мирует п
ванную,

Поды
дящих п
что в е
ЦНС, ка
которые
Поэтому
никает в
занных
различия
болью, о
буждений
пор остае
ния возбу
приводящ
понента б

Глава III. РЕАКЦИЯ О

Как видно
ных, в бо
ски все с
подкорков
Болевая р
благодаря
вается цел
ных реакц
вредоносно
ствия. П.
образное
ляющееся
сов в цен
жизни как
ным раздр
Действи
вичных аф
рефлекса
[Gazelius
ленное пос
да в место
цесс, т. е. т

мирует плохо детерминированную и плохо локализованную, т. е. протопатическую боль.

Подытоживая приведенные выше данные о проводящих путях болевой импульсации, можно отметить, что в ее передаче участвует множество структур ЦНС, как лемнисковых, так и экстралемнисковых, которые в свою очередь тесно связаны между собой. Поэтому можно думать, что болевое ощущение возникает в результате интеграции возбуждения указанных путей проведения болевой импульсации, а различия ощущений, связанных с первой и второй болью, обусловлены лишь различиями мозаик возбуждений интеграции данных систем. Однако до сих пор остается не установленным механизм кодирования возбуждения на уровне центральных структур, приводящего к формированию перцептуального компонента боли.

Глава III. БОЛЬ КАК СИСТЕМНАЯ ИНТЕГРАТИВНАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА

Как видно из приведенных в предыдущей главе данных, в болевое возбуждение вовлекаются практически все основные структуры ЦНС: спинной мозг, подкорковые образования, кора больших полушарий. Болевая реакция — это реакция всей ЦНС. Именно благодаря такой интегративной реакции и обеспечивается целый комплекс защитных и приспособительных реакций организма, направленных на устранение вредоносного фактора и результата его воздействия. П. К. Анохин (1958) писал: «Боль — это своеобразное психическое состояние человека, определяющееся совокупностью физиологических процессов в центральной нервной системе, вызванных к жизни каким-либо сверхсильным или разрушительным раздражителем».

Действительно, уже в ответ на раздражение первичных афферентов возникает по механизму аксон-рефлекса местное расширение кровеносных сосудов [Gazelius B., Olgart L., 1980], что обеспечивает усиленное поступление крови и, следовательно, кислорода в место повреждения, усиливая окислительный процесс, т. е. тканевое дыхание.

При возбуждении нейронов заднего рога спинного мозга — первой релейной станции болевой импульсации, формируется не только восходящая импульсация к супраспинальным структурам, но также сегментарная — к мотонейронам спинного мозга [Гокин А. П., Костюк П. Г., Преображенская Н. Н., 1973]. Это наводит на мысль, что на основе данного механизма активируется скелетная мускулатура, в результате чего формируется быстрая спинальная двигательная защитная реакция устранения от вредоносного фактора типа вздрагивания, прыжка и т. д., хотя это еще окончательно не установлено [Kumazawa T., Perl E. R., 1977].

Одной из переключательных станций болевой импульсации является ретикулярная формация среднего мозга. В то же время известно, что основной функцией ретикулярной формации является генерализованная активация ЦНС с восходящими на кору и нисходящими на структуры спинного мозга активирующими разрядами. Это формирует состояние бодрствования, «arousal». В то же время выключение бодрствования еще не означает исчезновение болевых ощущений. Известно, например, что при наркозе у пациента, находящегося в состоянии сна, в ответ на болевые раздражители наблюдаются изменения вегетативных реакций [Вишневский А. А., 1956; Ogne M. T., 1980], а также мимические и двигательные реакции, которые обычно выражают страдание [Ogne M. T., 1980]. В последующем бодрствующем состоянии больной не помнит о бывших болевых ощущениях; это и дало повод считать, что при наркозе болевые ощущения отсутствуют [Ogne M. T., 1980]. Примечательно, что и у животных под уретановым наркозом в ответ на ноцицептивный раздражитель сохраняются изменения вегетативных реакций [Домингес М., 1968] и проявляется генерализованная ЭЭГ-реакция десинхронизации [Агафонов В. Г., 1956], которая исчезает при обширных разрушениях ретикулярной формации [Агафонов В. Г., 1961].

Помимо феномена «arousal», возбуждение нейронов ретикулярной формации среднего мозга вызывает генерализованную активацию ряда структур ЦНС, что содействует формированию защитных реакций организма в ответ на ноцицептивный стимул. К таким

реак
стем
К
(196
димо
личн
раци
видо
шест
ма
Возб
левой
му в
лате
лекс
новен
тивн
Во
на бо
ной
экстр
гипот
ным
даков
опыт
ский
кожны
вентр
ответ
струк
Во
ной и
функц
ние о
вацне
возни
в-трет
меняю
ло ус
гипота
эмоцио
ки рет
ляцин
[Olds

реакциям относится и активация анализаторных систем.

Как показали исследования С. М. Дионесова (1963), при болевом возбуждении повышается возбудимость зрительного и слухового анализаторов и увеличиваются пороги тактильной, температурной, вибрационной и вкусовой чувствительности, т. е. тех видов сенсорных анализаторов, которые не играют существенной роли в непосредственной защите организма от воздействующего разрушительного фактора. Возбуждение ретикулярной формации в ответ на болевой стимул приводит и к нисходящему облегчающему влиянию, что, в частности, вызывает уменьшение латентных периодов и порогов двигательных рефлексов [Magoun N. W., 1950] и способствует возникновению защитной реакции избавления от ноцицептивного раздражителя.

Весьма важным звеном в реакции ЦНС в ответ на болевой стимул является поступление ноцицептивной импульсации в структуры гипоталамуса через экстралемнисковую систему проведения, поскольку гипоталамус является и эмоциональным и вегетативным центром [Геллхорн Е., Лубферроу Д., 1966; Судаков К. В., 1976, 1980, и др.]. Как показали наши опыты [Голанов Е. В., Калужный Л. В., Сосновский А. С., 1978], в ответ на ноцицептивный электрокожный стимул активируется лишь 16,7% нейронов вентромедиальных ядер гипоталамуса, тогда как в ответ на ноцицептивный — 40,7% нейронов данной структуры.

Возбуждение структур гипоталамуса ноцицептивной импульсацией приводит к целой цепи изменений функций организма. Во-первых, формируется состояние отрицательной эмоции с соответствующей активацией структур лимбической системы; во-вторых, возникает активация вегетативной нервной системы и, в-третьих, через связи гипоталамуса с гипофизом изменяются гормональные реакции организма. Так было установлено, что перивентрикулярные структуры гипоталамуса являются своего рода отрицательными эмоциональными зонами мозга, как и некоторые точки ретикулярной формации, и при их электростимуляции наблюдаются аверсивные реакции животных [Olds J., Peretz B., 1960]. Следовательно, вовлечение

в возбуждение отрицательных эмоциогенных зон гипоталамуса и ретикулярной формации при ноцицептивном раздражении, по-видимому, приводит к формированию отрицательного эмоционального состояния, т. е. эмоционального компонента болевой реакции, ее эмоциональной окраски.

В свою очередь возбуждение отрицательных эмоциогенных зон гипоталамуса и ретикулярной формации среднего мозга приводит к формированию восходящих и нисходящих активирующих влияний и, в частности, образует свой компонент восходящих активирующих влияний на кору больших полушарий [Gellhorn E., 1957]. Так, известно, что электрораздражение эмоционально-позитивных и эмоционально-негативных точек вызывает феномен «arousal» [Olds M. E., Olds J., 1963]. Кроме того, при возбуждении структур гипоталамуса возникает возбуждение лимбических структур головного мозга [Судаков К. В., 1976]. Это, по-видимому, и формирует эмоциональное состояние и эмоциональное поведение животных и человека при болевом возбуждении, так как разрушение некоторых лимбических структур ведет к исчезновению таких эмоциональных компонентов поведенческой болевой реакции, как укусы электродов, вокализация и т. п. [Charpentier J., 1967].

Следует отметить, что, согласно концепции П. К. Анохина (1956), активирующие механизмы ретикулярной формации и гипоталамуса множественны, гетерогенны и специфичны по своей химической основе в зависимости от биологического знака вызывающего их раздражителя. В частности, при действии такого биологически отрицательного раздражителя, каким является болевой стимул, доминирует адренергический механизм активации, который и обеспечивает генерализованное возбуждение ЦНС. Так, показано, что при болевом возбуждении снижается содержание норадреналина в гипоталамусе, который переходит в деятельное состояние и возбуждает чувствительные к нему адренергические элементы других структур ЦНС [Кассиль Г. Н., 1975]. Введение центральных адренолитиков, в частности аминазина, ведет не только к блокированию ЭЭГ-реакции «arousal» [Агафонов В. Г., 1956], но и к исчезновению таких эмоциональных компонентов поведенческой реакции, как

укусы
мых
ман А

Пр
реакци
ном
ламус
амина
защит
тивны
ман А
то, что
болево
механ

Не
функц
и опре
ляет с
гания
да но
избег
ния [
роксид
ния к
редне
избег
сивно

Гип
но и в
да его
реакци
краще
ние кр
чивает
при бо
гипота
эмоци
вой ре
провед
(1982)
дечных
может
при эт
поведе

укусы, удары лапами, крик, бег, прыжок, провоцируемых внешним ноцицептивным стимулом [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976].

Примечательно, что аминазин угнетает аверсивные реакции животных, возникающие при непосредственном электрораздражении негативных точек гипоталамуса. В то же время у бодрствующих животных аминазин не вызывает исчезновения поведенческой защитной двигательной реакции в ответ на ноцицептивный раздражитель и даже ее облегчает [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976]. Это указывает на то, что перцептуальный и эмоциональный компоненты болевой реакции имеют различные самостоятельные механизмы.

Необходимо отметить, что катехоламины, активно функционирующие при болевом возбуждении, играют и определенную роль в процессах памяти, что позволяет организму фиксировать накопленный опыт избегания и защиты от вредоносных факторов. Так, блокада норадреналина приводила к исчезновению навыка избегания ноцицептивного электрокожного раздражения [Громова Е. А., 1980], а введение крысам гидроксидофамина, вызывающего уменьшение содержания катехоламинов в гипоталамусе, стриатуме и переднем мозге, вызывало исчезновение активного избегания ноцицептивного стимула с сохранением пассивного [Smith G. P. et. al., 1975].

Гипоталамус является не только эмоциогенным, но и высшим вегетативным центром. Стимуляция ряда его структур вызывает симпатические вегетативные реакции, в том числе учащение ритма сердечных сокращений, повышение АД, учащение дыхания, сужение кровеносных сосудов и т. д., в связи с чем увеличивается снабжение тканей организма кислородом при болевом возбуждении. Следовательно, активация гипоталамуса обеспечивает формирование не только эмоционального, но и вегетативного компонента болевой реакции организма. Однако, как показали опыты, проведенные в нашей лаборатории М. А. Кузнецовой (1982), вегетативный компонент учащения ритма сердечных сокращений в ответ на ноцицептивный стимул может быть блокирован введением галоперидола, но при этом сохранялось и даже облегчалось защитное поведенческое движение устранения от болевого сти-

мула. Следовательно, вегетативные реакции, как и эмоциональные, являются лишь компонентом болевой реакции организма, отличающиеся по механизму от перцептуального ее компонента.

Наряду с усилением активности гипоталамуса активируется также функция надпочечников, что ведет к увеличению выброса адреналина. Установлено также, что импульсация по афферентам С-волокон от рецепторов брюшной и тазовой областей через узлы чревного сплетения поступает в адреналовые железы, и электрораздражение этих нервов вызывает увеличение выброса адреналина на 87%, норадреналина — на 50% и дофамина — на 31% [Карпович И. В., 1982]. В то же время известно, что адреналин усиливает и учащает сердечные сокращения, повышает АД, суживает кровеносные сосуды, тормозит деятельность кишечника и т. д. Действуя подобно симпатической нервной системе, но гуморальным путем, он вызывает длительное улучшение трофики тканей организма, тканевого дыхания и тем самым содействует восстановлению жизнедеятельности поврежденных тканей. Характерно, что адреналин накапливается главным образом в «болевых зонах». Например, при болях в левой руке наибольшее количество адреналина обнаруживается в оттекающей от нее венозной крови [Кассиль Г. Н., 1975].

Помимо адреналина, усиливается выброс кортикостероидов, которые также оказывают стимулирующее действие на мышцы, регулируют белковый, жировой, углеводный и минеральный обмен. Примечательно, что удаление надпочечников ведет к гибели животных при сильном болевом раздражении, что не наблюдается у интактных животных [Кассиль Г. Н., 1975].

Кроме того, было установлено, что ядра гипоталамуса выделяют так называемые либерины — releasing-факторы [Guillemin R., 1977], регулирующие секрецию гормонов гипофиза, в том числе АКТГ, стимулирующих образование и выделение кортикостероидов, тиреотропных гормонов, влияющих на функции щитовидной железы, гормон которой тироксин также активирует симпатическую нервную систему. При разрушении же гипоталамуса АКТГ не выделяется [McCann S. M., 1953]. Найдено также, что задняя доля гипофиза выделяет вазопрессин, повышающий АД. Специальными

исследованиями было показано, что нейросекреторные клетки гипоталамуса вырабатывают антидиуретический гормон, стекающий в гипофиз и оттуда выделяющийся в кровь. Данный гормон подавляет деятельность почек, что приводит при болевом возбуждении к анурии [Кассиль Г. Н., 1975].

Как указано выше, таламус является конечной собирательной станцией переключения болевой импульсации как от лемнисковых, так и экстралемнисковых путей, формирующей ощущения, связанные по характеру, тяжести и локализации с эпикритической болью [Koella W. P., 1980] и с протонатической болью [Comelli F., 1975]. Кроме того, возбуждение ядер таламуса формирует таламическое фазическое «arousal» [Виноградова О. С., 1961].

Данный тип «arousal» наблюдается при электро-раздражении неспецифических ядер таламуса и сохраняется при глубокой анестезии [Rothballer A., 1957]. В частности, установлено, что ЭЭГ-реакция десинхронизации в ответ на ноцицептивный стимул исчезает при разрушении срединного центра [Домингез М., 1968], а также парафасцикулярного, заднего, хабенулярного и паравентрикулярного ядер таламуса [Сербиненко М. В., Белова Т. И., 1964]. Очень важной особенностью этого типа «arousal» является то, что он обладает высокой устойчивостью к угашению и очень быстро восстанавливается. Кроме того, в отличие от ретикулярного тонического «arousal» таламическое «arousal» более локально и в большинстве случаев ограничено проявлением в лобных и сенсомоторных областях коры больших полушарий [Sharpless S., Jasper H. H., 1956]. Характерно, что данный тип «arousal» не обязательно коррелирует с поведением, а его химический механизм связывают с медиаторными функциями ацетилхолина, имеющего быстрый и мощный инактиватор — холинэстеразу. Все эти свойства таламического «arousal» позволяют предполагать, что оно отражает какое-то специфическое ощущение [Sharpless J., Jasper H. H., 1956], и, возможно, связано с болью, ее перцептуальным компонентом.

В связи с этим следует подчеркнуть, что установлена двусторонняя связь сенсомоторной области коры, в частности, поля C_2 , с интраламинарными и задними группами ядер таламуса [Anderson S. A., 1962; Jo-

nes E. G., Powell T. P., 1968, и др.]. Показано, что поле C_2 может получать сигналы по наиболее быстрому проводящему пути и, кроме того, в нем представлены и имеют определенную соматотопию висцеральные органы [Дуринян Р. А., 1965]. Это поле является областью конвергенции и интеграции соматических и висцеральных импульсаций, сенсорной и ноцицептивной модальности. При поражениях в области C_2 у людей возникает гиперпатия, и боль провоцируется при любом прикосновении, имеющем динамический характер [Denny-Brown D., Chambers R., 1958]. Данный синдром получил даже специальное название «псевдоталамического синдрома», а поле C_2 связывают с осознанием болевого ощущения [Sweet W. H., 1959].

На основе тесных двусторонних связей поля C_2 сенсомоторной коры с таламусом и ретикулярной формацией среднего мозга «в специфических корковых проекциях области C_2 в ответ на поступление первичных сигналов из таламического реле формируются кортикофугальные эффекты облегчения и торможения, адресованные на входные элементы ретикулярных передаточных нейронов», что «обеспечивает наиболее благоприятные условия для активации этих нейронов преимущественно теми же афферентными сигналами, которые уже поступили в кору и препятствуют ответам этих нейронов на другие афферентации» [Дуринян Р. А., 1980]. Согласно его гипотезе, функциональное значение поля C_2 заключается не только в осознании болевого ощущения, но и в ситуационном анализе, связанном в первую очередь с выделением биологически опасных раздражителей или ситуаций, ведущих к экстремальным состояниям. Функция поля C_2 состоит в том, чтобы, отреагировав на эпикритическую боль как на сигнал об экстремальной ситуации, принять меры к наискорейшему избеганию данной ситуации. Для этого она имеет не только хорошо выраженные связи с моторной корой, но и самостоятельные выходы на двигательные структуры [Дуринян Р. А., 1980].

В отличие от поля C_2 поле C_1 , согласно концепции Р. А. Дуриняна (1980), участвует в тонком дискриминационном анализе раздражителей, которые протекают после первичного анализа и отбора или одновременно с ним. В то же время показано, что нейроны поля C_1 включены в обработку информации о ноцицеп-

тивни
нах
Т
ного
альн
тана
на из
В
низм
мо г
ры б
виру
важн
торо
[Мил
1968
сенс
вет
коре
et al.
полун
избан
лейко
боле
усили
жени
могут
боле
вием
психи
[Жор
том,
а зна
участ
ловно
По
ры, пр
и выз
тур го
есть
тур го
сов в
щитн
ных
2*

тивных процессах, протекающих во внутренних органах [Jamamura G. et al., 1981].

Таким образом, сенсомоторная область коры головного мозга, возможно, не только формирует перцептуальный компонент боли, но и проводит его анализ, устанавливая дальнейшее целенаправленное поведение на избегание вредоносной ситуации.

В формировании системной болевой реакции организма участвует не только сенсомоторная кора. Помимо генерализованного возбуждения всех областей коры больших полушарий вследствие восходящих активирующих влияний ретикулярной формации, очень важное значение имеет возбуждение лобной коры, которое может осуществляться через связи с таламусом [Милнер П., 1973], гипоталамусом [Моторина М. В., 1968], лимбическими структурами [Загер О., 1962] и сенсомоторной областью коры. Установлено, что в ответ на ноцицептивную стимуляцию во фронтальной коре увеличивается местный кровоток [Tsubokawa T. et al., 1981]. Активацию данной области коры больших полушарий связывают с формированием мотивации избавления от болевых ощущений, так как операция лейкотомии приводила к безразличному отношению к болевым ощущениям у людей, хотя боли могли даже усиливаться [Кассиль Г. Н., 1975]. Кроме того, поражения и теменных отделов коры больших полушарий могут привести больного к состоянию так называемой болевой асимволнии, которое характеризуется отсутствием анальгезии, но при этом не наблюдается никаких психических реакций в ответ на болевое раздражение [Жоров И. С., 1959]. Эти данные свидетельствуют о том, что мотивация избавления от болевых ощущений, а значит и соответствующее поведение формируются с участием фронтальной и теменной областей коры головного мозга.

Помимо сенсомоторной и фронтальной областей коры, при болевом возбуждении изменяются спонтанная и вызванная активность нейронов большинства структур головного мозга. Таким образом, болевая реакция есть интегративная реакция практически всех структур головного мозга и многих функциональных процессов в организме, обеспечивающих активацию его защитных приспособительных возможностей, направленных на выживание. «Поскольку эта интеграция

определяется специфической функциональной системой, обеспечивающей защиту организма от повреждающих воздействий, можно постулировать положение о системной интеграции болевого возбуждения в структурах мозга» [Судаков К. В., 1979].

Подытоживая все сказанное выше, можно выделить в общей системной болевой реакции несколько ее относительно самостоятельных компонентов.

1. Перцептуальный компонент — собственно ощущение боли, возникающее на основе возбуждения механо- и хемоноцицепторов. Это формирует ноцицептивную импульсацию, которая через афферентные пути активирует лемнисковые и экстралемнисковые системы спинного и головного мозга (вплоть до коры больших полушарий), создавая ощущение боли.

2. Рефлекторная защитная двигательная реакция устранения от вредоносного фактора, формирующаяся на основе активации мотонейронов спинного мозга через конвергенцию на них ноцицептивной импульсации.

3. Болевое «arousal», связанное с активацией ретикулярной формации, с последующими восходящими и нисходящими активирующими влияниями на другие структуры мозга и функциональные системы организма.

4. Отрицательная эмоция, формирующаяся на основе возбуждения отрицательных эмоциогенных зон гипоталамуса, ретикулярной формации и лимбических структур, имеющая, по-видимому, преимущественно адренергическую природу, и вызывающая совместно с ноцицептивной импульсацией изменения вегетативных реакций организма, гормональных и метаболических процессов.

5. Мотивация устранения болевых ощущений, формирующаяся на основе активации лобных и теменных областей коры и приводящая к формированию поведения, направленного на лечение ран или исключения перцептуального компонента.

6. Активация механизмов памяти, связанная с извлечением опыта по устранению болевых ощущений, т. е. избегания вредоносного фактора или сведения до минимума его действия и опыта лечения ран.

Таким образом, болевая реакция «является интегративной функцией организма, которая мобилизует самые разнообразные функциональные системы для

защиты
тормоз
ощущ
чески
хин

Глав
БОЛЕ

Как
ноци
депол
для м
щест
ским
монок
Устан
ацети
торые
меняк
вызы
силь
торые
ние х
боле
ствую
проце

Та
ме, во
хлори
кинии
ние ка
торов,
и серд
вещест
причем
этих в
тап М
ливать
облегч
1979],
тилхол
брюши
1978],

защиты организма от воздействующих вредящих факторов и включает такие компоненты, как сознание, ощущения, память, мотивации, вегетативные, соматические и поведенческие реакции, эмоции» [Анохин П. К., Орлов И. В., 1976].

Глава IV. НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ БОЛЕВОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ

Как указывалось выше, возбуждение периферических ноцицепторов основано на двух различных механизмах деполяризации их мембраны: механического смещения для механоноцицепторов и воздействие химических веществ — для хемоноцицепторов. Основными химическими веществами, которые вызывают активацию хемоноцицепторов, прежде всего являются медиаторы. Установлено, что признанные нейротрансмиттеры — ацетилхолин, норадреналин, серотонин, а также некоторые химические элементы, как, например, калий, изменяющий возбудимость мембраны нервной клетки, вызывают при введении болевые ощущения [Кассиль Г. Н., 1975]. Кроме того, имеются вещества, которые, не являясь медиаторами, усиливают возбуждение хемоноцицепторов, на основе которого возникает болевое ощущение. Эти вещества постоянно присутствуют в тканях, но при нарушении окислительных процессов их образование резко увеличивается.

Так, установлено, что при нарушении тканей (травме, воспалении и т. д.) усиливается образование калия хлорида, гистамина, серотонина, простагландинов Е, кининов и вещества Р, которые усиливают возбуждение как механо- [Ferreira S., 1981], так и хемоноцицепторов, что показано на ноцицепторах кожи, скелетной и сердечной мышцы и висцеральных органах. Данные вещества снижают пороги возбуждения ноцицепторов, причем последние могут слабо реагировать на одно из этих веществ, но резко — на их совокупность [Zimmerman M., 1979]. В то же время эти вещества могут усиливать образование друг друга; например, брадикинин облегчает синтез простагландинов Е [Zimmerman M., 1979], простагландины увеличивают выделение ацетилхолина, что показано при стимуляции мышечно-брюшного сплетения морской свинки [Ehrenpreis S., 1978], и тем самым усиливают афферентную импульса-

нию. По мнению Y. Omura (1980), именно простагландины E и $F_{2\alpha}$ могут быть ответственны в конечном итоге за формирование болевого ощущения.

Из кининов наиболее изучен брадикинин, который усиливает импульсацию большинства волокон нервных проводников [Kumazawa T., Mizumura K., 1979], в том числе и С-волокон, связанных с ноцицепцией [Guilbaud G. et al., 1976]. Показано, что количество брадикинина увеличивается при болевом раздражении и в перфузате кожи и в пульпе зуба [Inoki R. et al., 1973]. Выделение брадикинина при электрораздражении нервов наблюдается в слюнной железе, нервных узлах и в подкожной ткани [Chapman G. et al., 1963].

Введением брадикинина пользуются для доказательства участия тех или иных нервных единиц в болевом возбуждении [Guilbaud G. et al., 1976], так как брадикинин вызывает болевые ощущения. Показано, что он активирует мотонейроны спинного мозга [Hong S. et al., 1978], возбуждает нейроны заднего рога спинного мозга [Barassi S., Wright D., 1978], серого пятна [Guyenet P., Aghajanian G. K., 1977], черной субстанции [Barassi S., Wright D., 1978], клетки Бетца коры больших полушарий [Phillis J. W., Limacher J. J. 1974]. Кроме того, большое количество брадикинина найдено в клеточных телах медиального отдела гипоталамуса, несколько меньше его в латеральном, переднем и заднем отделах гипоталамуса и таламуса. Волокна, содержащие брадикинин, прослежены в гипоталамусе и коре головного мозга; меньше их обнаружено в структурах таламуса, среднего мозга и перегородке [Snyder S. H., 1980].

В механизмах ноцицептивного возбуждения большое значение имеет и другое аллогенное вещество — субстанция «Р» (Пи). Установлено, что при антидромной стимуляции волокон пульпы зуба [Olgart L. et al., 1978] и кожных нервов [Schaner C. et al., 1976] выделяется вещество Р, которое в свою очередь расширяет местные кровеносные сосуды [Hallberg D., Pernow B., 1975], угнетает (блокада никотиновых рецепторов) активность клеток Рэншоу [Ryall R., Belcher G., 1977] и по механизму аксон-рефлекса вызывает гипералгезию вокруг очага повреждения, приводя к слабому возбуждению 50% полимодальных (немиелинизированных) ноцицепторов [Fitzgerald M.,

Lynn I.
при ап
локон
ключе
транс
[Кита
задних
Р оказ

Выя
жат ве
1978];
дение
1980].

меняет
выделе
га [Jes
щество
цептив
рога
Fukush
облегч
нии да
но, что
те обла
тивир
ности
[Price
вае
и толь
спинно
ка или
5 суток
ронах
га [Ва

Сле
трансм
ней ме
мозга,
термин
[Saito
при пом
пии бы
ся в то
ных пуз

Lynn B., 1979]. В то же время вещество Р вызывает при аппликации усиление возбуждения лишь 36% волокон нервных проводников у собак. Было сделано заключение, что данное вещество не может считаться трансмиссией на уровне периферических рецепторов [Kumazawa T., Mizumura K., 1979], однако на уровне задних корешков и нейронов спинного мозга вещество Р оказывает выраженное влияние.

Выявлено, что 20% клеток заднего корешка содержат вещество Р [Hokfeldt T. et al., 1975; Bowsher D., 1978]; 53% нейронов заднего рога отвечают на подведение данного вещества [Piersey M., Einspahr F., 1980]. Селективная стимуляция $A_{\alpha,\beta}$ -волокон не изменяет, а A_{Δ} - и С-волокон — увеличивает в 5 раз выделение вещества Р задних корешков спинного мозга [Jessell T., Yamamoto M., 1982]. Показано, что вещество Р вызывает селективную деполяризацию ноцицептивных нейронов I, II и III слоев Рокседа заднего рога спинного мозга [Henry J. L., 1976; Kerr F., Fukushima T., 1980] и ответы ноцицептивных нейронов облегчаются при микроэлектрофоретическом подведении данного вещества [Henry J. L., 1977]. Установлено, что наибольшие количества вещества Р содержат те области спинного мозга, которые специфически активируются ноцицептивной стимуляцией кожи, в частности нейроны I, II, III, IV, V и X слоев Рокседа [Price D. D., Dubner R., 1977]. Данное вещество вызывает возбуждение практически всех высокопороговых и только 14% низкпороговых нейронов заднего рога спинного мозга [Ranbic M., Miletic V., 1977]. Перерезка или лигатура седалищного нерва приводила через 5 суток к уменьшению содержания вещества Р в нейронах I и II слоев Рокседа заднего рога спинного мозга [Barbut D. et al., 1981].

Следовательно, можно предположить, что нейротрансмиссией ноцицептивной импульсации, по крайней мере на уровне нейронов заднего рога спинного мозга, может быть вещество Р, которое выделяется из терминалей первичных ноцицептивных афферентов [Saito K. et al., 1975; Otsuka M., Konishi S., 1977]. Так, при помощи метода электронной и световой микроскопии было установлено, что вещество Р концентрируется в тонких аксонах в виде гранулярных и агранулярных пузырьков [Barber R. et al., 1979]; часть их лежит

в области «активной точки» пресинаптической терминали и благодаря переносу их вдоль аксона [Hong J. S. et al., 1976] вещество Р попадает в синапс [Barber R. et al., 1979]. Терминали, содержащие вещество Р, образуют аксодендритические, аксосоматические и аксо-аксональные синапсы [Barber R. et al., 1979], причем последний тип синапсов, по-видимому, обуславливает феномен пресинаптического торможения тех первичных афферентов, которые сами не содержат данного вещества [Davidoff R. A., Sears S., 1974; Barber R. et al., 1979]. Следует отметить, что вещество Р вызывает как облегчающее, так и угнетающее действие на эффекты антидромной стимуляции А- и С-волокон, что указывает на его различное пресинаптическое влияние [Randic M. et al., 1982].

Вещество Р найдено и в несинаптических местах терминалей, и выделение его (подобно выделению гормонов) возможно непосредственно в спинномозговую жидкость, что обеспечивает контакт с нейронами других областей. Кроме того, волокна, содержащие вещество Р, контактируют с кровеносными сосудами и периваскулярными астроцитами, а также с глияльными клетками, которые в свою очередь могут контролировать выделение вещества Р [Barber R. et al., 1979].

Однако вещество Р все же отличается от других трансммиттеров нервной импульсации. Во-первых, на уровне нейронов заднего рога спинного мозга наблюдается большое содержание такого признанного нейротрансммиттера, как глутамат [Mc Laughlen B. et al., 1975]. Во-вторых, вещество Р вызывает деполяризацию мембраны через кальциевый механизм [Schancker C. et al., 1976], тогда как глутамат, ацетилхолин и другие трансммиттеры вызывают деполяризацию через натриевый и калиевый механизмы. В-третьих, вещество Р вызывает возбуждение нейронов с большим латентным периодом и действует длительно, а по прекращению аппликации отмечается некоторое последствие [Krivoy W. et al., 1977; Zieglansberger W., Tullloch I., 1979; Piersey M., Einsahr F., 1980]. Аппликация же L-глутамата или ацетилхолина вызывает возбуждение с коротким латентным периодом, более сильное и не имеющего последствия [Mayer M., McLeod N., 1979]. В-четвертых, вещество Р активировало лишь 53% нейронов заднего рога спинного мозга, тогда как

глют
Eins
фоне
легче
[May
loch
являе
даче
Ес
ны, с
возмо
тичес
Такж
аксоа
участ
Laugh
В
только
сацин
ра сп
части
в вол
ядру
ретику
видно
ко на
оказы
веты
[Haig
Кр
чество
наруж
сином
на уро
не вли
инчног
ренты,
просле
нерва,
[Guyer
Ул
жено в
рально
динном

глутамат возбуждал все нервные клетки [Piersey M., Einspahr F., 1980]. В-пятых, подведение глутамата на фоне действия вещества Р вызывает более сильные облегченные разряды с меньшим латентным периодом [Mayer M., McLeod N., 1979; Zieglanberger W., Tulloch I., 1979]. Можно предполагать, что вещество Р является скорее модулятором, чем медиатором в передаче ноцицептивной импульсации.

Если вещество Р является модулятором, то нейроны, содержащие его, должны иметь и свой медиатор, возможно, глутамат, который будет оказывать синаптическое действие, а модулятор — пресинаптическое. Также и в случаях пресинаптического торможения для аксоаксональных синапсов вещества Р предполагается участие ГАБА как тормозного нейротрансмиттера [McLaughlin B. et al., 1975].

Высокое содержание вещества Р наблюдается не только в первом реле передачи ноцицептивной импульсации, но также и у границ студенистого вещества ядра спинального тракта, тракта Лиссауэра, дорсальной части латерального канатика [Barber R. et al., 1979], в волокнах, идущих к вентральному ретикулярному ядру и вентролатеральному участку гигантоклеточного ретикулярного ядра [Куелло А. К., 1981] и к клиновидному ядру [Krnjevic K., Morris M. E., 1974]. Однако на нейроны гигантоклеточного ядра вещество Р оказывает слабый активирующий эффект, причем ответы их на ноцицептивные стимулы не изменяются [Haigler H., Spring D., 1980].

Кроме того, нейроны, содержащие большое количество вещества Р или четко на него реагирующие, обнаружены в ядрах шва [Chan-Palay V. et al., 1978], в синем пятне [Guynet P., Aghajanian G. K., 1977], т. е. на уровне ствола мозга. Характерно, что вещество Р не влияло на нейроны мезэнцефалического ядра тройничного нерва, получающего проприоцептивные афференты, но большие концентрации данного вещества прослеживались в спинномозговом пути тройничного нерва, к которому подходят ноцицептивные волокна [Guynet P., Aghajanian G. K., 1977].

У людей наибольшее содержание вещества Р обнаружено в черной субстанции, затем в бледном шаре, центральном сером веществе, синем пятне, ядрах шва, среднем мозге, хвостом ядра, скорлупе, гипота-

ламусе, гиппокампе, перегородке и совсем мало в миндалине и фронтальной коре [Emson P. et al., 1980]. Примечательно, что 20% нейронов черной субстанции отвечали на вещество Р, а также на брадикинин, и эти же нейроны реагировали на ноцицептивное раздражение [Barassi S., Wright D., 1978], а нейроны коры активировались не только при введении вещества Р, но и брадикинина и ацетилхолина [Phyllis J., Limacher J., 1974]. Кроме того, высокие концентрации вещества Р обнаружены в гипоталамусе [Pernow B., 1953; Mayer M., McLeod N., 1979]. Наибольшее его количество наблюдается в дорсомедиальных ядрах, далее в перивентрикулярной и передней областях, преамиллярных ядрах, перифорникальном поле, паравентрикулярных ядрах, переднемозговом узле, вентромедиальных ядрах, аркуатном ядре и задних ядрах [Mroz E. et al., 1977], где оно содержится главным образом внутри терминалей [Brownstein M. et al., 1976]. Более того, вещество Р может быть выделено из изолированного гипоталамуса кальцинево-зависимым способом [Iversen L. et al., 1976].

Показано, что введение вещества Р в качестве подкрепляющего агента при самостимуляции у крыс вызывает резкое угнетение этой реакции, что свидетельствует о его аверсивном действии [Stein L., Belluzzi J., 1979]. Следует отметить, что вещество Р усиливает обмен норадреналина (на 35—50%) и дофамина (на 16—17%) в различных структурах головного мозга [Magnusson T. et al., 1976; Carlsson A. et al., 1977], что предполагает его участие как модулятора адренергического нейротрансмиттера [Garcia-Sevilla J. A. et al., 1979].

Таким образом, вещество Р широко представлено в структурах ЦНС, однако только на уровне нейронов заднего рога спинного мозга, а также нейронов тригеминального и частично гигантоклеточного ядер показано его модуляторное усиливающее действие на передачу ноцицептивной импульсации. На других уровнях мозговых структур этот эффект не выявлен. Более того показано, что внутрижелудочковое введение вещества Р вызывает даже анальгезирующее действие [Malick J., Goldstein J. M., 1978].

Помимо брадикинина и вещества Р, выявлена связь ноцицептивного возбуждения еще с одним из-

вест
ном,
зова
felt
дель
терм
седа
1975
студе
wnst
умен
степе
пола
смит
веде
на не
сوما
ре бо
голов
мусе,
шва
Кр
на ур
ции п
вия ц
et al.
кини
ГАБА
1979]
Не
драже
нейро
опыта
ноци
измен
рафас
электр
дрена
(1980)
электр
ская ч
распро
серото
достов

вестным в настоящее время пептидом — соматостатином, впервые выделенным из гипоталамуса и локализованным в отдельных популяциях С-волокон [Hokfelt T. et al., 1977]. Соматостатин распределяется отдельно от вещества Р в клетках заднего корешка и терминалях, идущих к нейронам I, II и III слоев Рокседа заднего рога спинного мозга [Hokfelt T. et al., 1975; Kerr F., Fukushima T., 1980], а также в волокнах студенистого вещества тригеминального ядра [Brownstein M. J., 1982]. Дорсальная ризотомия также уменьшает количество соматостатина, но в меньшей степени, чем вещества Р [Hunt S. P. et al., 1982]. Предполагается, что соматостатин действует как нейротрансмиттер [Brownstein M. J., 1982], хотя до сих пор не проведен анализ возбуждающего действия соматостатина на нейроны спинного мозга. Установлено также, что соматостатин в большом количестве содержится в коре больших полушарий, в 4 раза меньше его в стволе головного мозга, еще меньше в таламусе и гипоталамусе, а также в центральном сером веществе, ядрах шва и синем пятне [Cooper P. et al., 1981].

Кроме брадикинина, вещества Р и соматостатина, на уровне первой релейной станции болевой импульсации показано наличие рецепторов или эффектов действия целого ряда других веществ: гистамина [Hunt S. et al., 1982], нейротензина, ангиотензина, холицистикинина, окситоцина, энкефалина, а также глутамата, ГАБА, норадреналина и серотонина [Zimmerman M., 1979].

Необходимо отметить, что при ноцицептивном раздражении изменяется химическая чувствительность нейронов различных структур головного мозга. Так, в опытах А. Н. Кравцова (1976) было показано, что при ноцицептивной электрокожной стимуляции у кроликов изменялась химическая чувствительность нейронов паравентрикулярного комплекса ядер таламуса на микроэлектрофоретическое подведение ацетилхолина, норадреналина и глутамата. Исследования Е. В. Быковой (1980) показали, что при сильном ноцицептивном электрораздражении у кроликов изменяется химическая чувствительность нейронов гипоталамуса к таким распространенным нейромедиаторам как ацетилхолин, серотонин и норадреналин, причем в данной структуре достоверно увеличивается количество нейронов, отве-

чающих тормозной реакцией на микроэлектрофоретическое подведение норадреналина.

Таким образом, существует ряд химических веществ, которые в большей или меньшей степени участвуют в механизмах формирования ноцицептивного возбуждения на разных уровнях ЦНС. К ним относятся и модуляторы, и медиаторы ноцицептивной импульсации, модуляторы и медиаторы возбуждения или торможения других структур головного мозга, изменяющих химическую чувствительность составляющих их нейронов под влиянием ноцицептивной импульсации. Все это подтверждает положение, что «болевая реакция является специфическим в нейрохимическом отношении интегративным состоянием мозга» [Судаков К. В., 1980].

Глава V. ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ, ВЕГЕТАТИВНЫЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ БОЛЕВОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ

Как следует из данных, приведенных в предыдущих главах, только один компонент системной интегративной болевой реакции организма отражает собственно болевое специфическое возбуждение — перцептуальный компонент — ощущение боли. Все остальные компоненты практически формируются на его основе и являются неспецифическими, так как могут проявляться не только в ответ на болевой, но и на другие стрессорные раздражители. Так, такой компонент болевой реакции, как двигательная реакция устранения от вредоносного раздражителя, может проявляться на любой неожиданный стимул, не являющийся ноцицептивным, поскольку его формирование интегрировано на уровне спинного мозга. Характерно, что его угашение на условный ноцицептивный раздражитель происходит гораздо позже, чем вегетативные изменения, связанные с эмоциональным возбуждением [Вольф И. В. и др., 1975].

На неспецифичность других компонентов болевой реакции указывает и то обстоятельство, что каждый из них можно исключить, не затрагивая перцептуального компонента. Известно, что под наркозом, несмотря на выключение сознания, сохраняются вегетативные и мимические реакции в ответ на болевой раздражитель

[Вишневский А. А., 1956; Orne M. T., 1980]; при введении транквилизаторов (седуксен) или нейролептиков (аминазин, дроперидол, галоперидол) вегетативные реакции у человека [Шугайлов И. А., 1975] и у животных угнетаются, но при этом у людей сохраняются болевые ощущения, а у животных — поведенческая реакция избегания ноцицептивного стимула [Вальдман А. В., 1980]. Лейкотомия приводит к исчезновению мотивации устранения болевых ощущений у людей, хотя эти ощущения могут даже усиливаться [Кассиль Г. Н., 1975].

Следовательно, при использовании в качестве тестов болевой чувствительности других компонентов болевой реакции необходимо учитывать, что их изменения не всегда коррелируют с изменениями перцептуального компонента. Поэтому при изучении механизмов боли, обезболивания или изменений болевой чувствительности очень важно применять те тесты, которые действительно отражают изменения болевого ощущения.

В то же время изменения перцептуального компонента боли практически всегда сопровождаются изменениями других компонентов болевой реакции и, следовательно, в адекватных условиях опыта последние могут быть использованы в качестве тестов болевой чувствительности.

Если у людей появление болевого ощущения (порог боли) легко определяется по словесному сообщению, то у животных судить о возникновении ноцицептивного возбуждения можно лишь на основе регистрации ответных поведенческих, вегетативных или электрофизиологических показателей. По данным М. М. Козловской (1966, 1973), у кроликов при нарастающей силе электрокожного раздражения пороговой ноцицептивной реакцией считается резкая флексия стимулируемой конечности — избегательное движение типа «withdrawal» [Lloyd D. P., 1960], изменение позы, учащение дыхания, расширение зрачков, мышечное напряжение и даже агрессивные реакции при провокации.

Весьма значимым в определении порога боли оказался метод предъявления животному последовательных подпороговых электрокожных стимулов, которые на основе суммации также вызывали описанные выше

изменения [Жукова Д. Я., 1973, 1974]. По количеству нанесенных стимулов можно было судить об изменении порога боли. Данный метод суммации подпороговых стимулов, дающих в итоге ноцицептивное пороговое раздражение, находит свое подтверждение и при исследовании нейронной активности. Так, в наших опытах [Голанов Е. В., Калюжный Л. В., Сосновский А. С., 1978] было установлено, что 46,7% нейронов вентромедиального ядра гипоталамуса реагировали на ноцицептивный электрокожный стимул (25 В) активацией, тогда как в ответ на неноцицептивный (5 В) стимул они либо не реагировали (23,4%), либо тормозились (13,1%). Однако в ответ на серию тех же неноцицептивных стимулов у этих нейронов наблюдалась реакция активации. Эти опыты свидетельствуют о формировании ноцицептивного возбуждения на суммированное действие неноцицептивных стимулов.

При увеличении силы электрокожного раздражения в опытах М. М. Козловской развивался другой уровень ноцицептивного возбуждения, сопровождавшийся максимальным усилением всех вегетативных проявлений, наблюдалась генерализованная двигательная реакция побега, прыжка и т. д., что свидетельствовало об отсутствии толерантности к ноцицептивному раздражителю или, согласно нашим взглядам, — о возникновении мотивации устранения болевых ощущений. При еще большем усилении интенсивности ноцицептивного электрокожного раздражения у животного длительное время сохранялся следовой период возбуждения с разнообразными двигательными и вегетативными реакциями и вокализацией.

Аналогичную модель болевой реакции у животных предложили М. N. Carroll, R. Lim [1960]. При электрораздражении хвоста крысы с нарастающей интенсивностью сначала появлялось движение хвоста, затем задней части тела. Это наблюдалось и у спинальных животных. При большой силе раздражения возникали голосовые реакции, которые исчезали при разрушении стволовых структур мозга. При еще большей силе раздражения эти голосовые реакции сохранялись и в последствии ноцицептивного стимула. Для последнего симптома необходима была целостность структур, лежащих рострально от передней комиссуры. Примечательно, что при разруше-

нии миндалины у крыс порог боли и морфинная анальгезия не изменялись при оценке по показателю защитной двигательной реакции отведения хвоста, но имели другие значения, если оценивались по тесту вокализации [Calvino B. et al., 1981].

По методу Charpentier J. (1961) дифференцировали следующие реакции на возрастающий по интенсивности ноцицептивный раздражитель хвоста у крыс: прыжок, побег, крик, кусание электродов. Характерно, что последние две исчезали при разрушении лимбических структур — миндалины и фронто-орбитальной коры, что свидетельствует об их эмоциональном генезе.

Таким образом, можно предполагать, что первые поведенческие защитные реакции животных (флексии конечности, отведения хвоста или тела) отражают двигательный компонент ноцицептивного ощущения, тогда как последующие (крик, кусание электродов и т. д.) несут характер эмоциональных, аверсивных. По-видимому, увеличение силы или степени болевого ощущения приводит к большему вовлечению эмоционального компонента, связанного со степенью возбуждения лимбических структур мозга, так как показана четкая зависимость между интенсивностью электрораздражения гипоталамуса и степенью вовлечения в возбуждение структур лимбической системы [Судаков К. В., 1971]. Из этого следует, что угнетение сильной болевой импульсации вначале скажется именно на этих компонентах болевой реакции, так как снизит степень болевого возбуждения, но при этом могут сохраниться другие ноцицептивные поведенческие реакции типа избегания: их генез требует меньшей силы болевого возбуждения. Морфин, например, при сильных ноцицептивных раздражениях в первую очередь угнетает именно эмоциональные компоненты болевой реакции [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976], первоначально снижая лишь степень болевого возбуждения.

Однако следует учитывать, что эмоциональный компонент болевой реакции имеет собственный механизм, поэтому его угнетение может происходить изолированно, без угнетения перцептуального компонента болевой реакции. Так, введение аминазина, дроперидола или седуксена угнетало такие эмоциональные компоненты болевой реакции у животных, как крик, кусание электродов и т. д., но при этом не исчезала и даже облег-

чалась реакция избегания ноцицептивного раздражителя [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976], тогда как морфин и его производные угнетали и эту реакцию [Морозова А. С., 1980]. Это указывает на то, что только эмоциональные компоненты болевой реакции не всегда могут быть использованы в качестве критерия изменения болевой чувствительности [Вальдман А. В., 1980].

В связи с этим для изучения болевой чувствительности более адекватными следует признать широко применяемые методы tail-flick-теста [D'Amour F., Smith D., 1941] — поведенческая реакция отведения хвоста в ответ на ноцицептивный раздражитель — и hot plate-теста [O'Callaghan J., Holtzman S. G., 1975] — поведенческая реакция убегания с горячей пластины, т. е. защитные двигательные реакции, где эмоциональные компоненты выражены минимально. Эти методы являются щадящими по отношению к животному и в то же время позволяют исследовать изменения болевой чувствительности практически на пороговом уровне. Как показали опыты, проведенные в нашей лаборатории М. А. Кузнецовой, А. Л. Рыловым и В. В. Яснецовым, данные реакции сохраняются у кроликов и при введении таких веществ, как аминазин, галоперидол, амизил, диазепам, которые угнетают эмоциональный компонент болевой реакции. Для животных предложен и тест, имитирующий хроническое болевое раздражение, вызванное введением раствора хлорида натрия, создающего очаг воспаления [Смолни Л. Н., 1981, и др.] или так называемый формалиновый тест [Dubuisson D., Dennis G., 1977]. Последний заключается в том, что подкожно, как правило, в лапу животного, вводят 5% раствор формалина, вызывающий отек тканей [Spector W. G., Willoughby D. A., 1964], и сила ноцицептивной реакции оценивается по специальной шкале, учитывающей положение лапы, вращение ею, вокализацию и т. д. Однако и при применении этих тестов следует учитывать, что они осуществляются через эфферентный механизм мышечной активации, который может быть заторможен как седативными средствами, так и миорелаксантами. Это может привести к неадекватным заключениям об изменении болевой чувствительности, так как перцептуальный компонент ноцицепции может быть не изменен.

Дл
ко ис
ловно
рий, н
1956;
В на
Г. П.
лено,
боле
стот
тенс
номер
отсут
пресс
ным э

В
вым
троко
(это
стоты
ЭЭГ
во все
чалы
жду
талам
драж
разом
цией
ва
усиле
дение
жени
как ф
ных
больш
ного
не яв
дения

Бо
лятом
насто
потен
поздн
доста

Для характеристики болевого возбуждения нередко используют изменения ЭЭГ различных структур головного мозга, в том числе и коры больших полушарий, например, в опытах на кроликах [Агафонов В. Г., 1956; Домингез М., 1968; Лю Чжуань Гуй, 1960, и др.]. В наших исследованиях, проведенных совместно с Г. П. Гороян и И. Н. Захаровой (1980), было установлено, что при появлении у людей декомпрессионных болевых ощущений на ЭЭГ регистрируется сдвиг частот влево, который усиливается при нарастании интенсивности болевых ощущений. Однако сходный феномен, хотя и в меньшей степени, наблюдался и при отсутствии болевых ощущений, при нарастании декомпрессии, т. е. стрессового состояния, вызванного данным экстремальным раздражителем.

В опытах на животных (кролики) А. М. Мамедовым (1979) было установлено, что ноцицептивное электрокожное раздражение нарастающей интенсивности (это достигалось как увеличением силы тока и его частоты, так и сменой мест раздражения) вызывает на ЭЭГ четкое проявление тета-ритма практически почти во всех структурах головного мозга. Но если первоначально корреляционные соотношения проявлялись между биопотенциалами сенсомоторной области коры, таламусом и гипоталамусом, то при большой силе раздражения этот феномен регистрировался главным образом между гипоталамусом и ретикулярной формацией среднего мозга. Последнее обстоятельство указывает на активацию эмоциогенных структур мозга при усилении болевого возбуждения. Характерно, что введение аминазина вызывало исчезновение ритма напряжения в основном в межстимульных интервалах, тогда как фентанила — при непосредственных электрокожных раздражениях. По-видимому, изменения на ЭЭГ больше отражают степень активации структур головного мозга, вызванной тем или иным раздражителем, и не являются специфическими для болевого возбуждения.

Более адекватным электрофизиологическим коррелятом перцептуального компонента болевой реакции в настоящее время, по-видимому, является вызванный потенциал (ВП). У людей амплитуда определенных поздних компонентов ВП с кожной поверхности черепа достаточно четко коррелировала с болевыми ощу-

ниями по словесным сообщениям. Так, в исследованиях С. R. Charman и соавт. (1980) была установлена коррелятивная зависимость величины амплитуды негативно-позитивного компонента ВП с латентным периодом 160—260 мс с болевыми ощущениями на раздражение пульпы зуба. Амплитуда данного компонента увеличивалась при усилении интенсивности стимула, что коррелировало и со словесными отчетами обследуемых. Аналогичные данные были получены и другими авторами [Carmon A. et al., 1976].

Характерно, что при местной анестезии стимулируемого зуба наблюдалось отсутствие болевых ощущений и данных компонентов [Gehrig J. D., Charman C. R., 1978]; ингаляция закиси азота также приводила к уменьшению (почти в 2 раза) амплитуды данного компонента ВП и уменьшению болевых ощущений [Charman C. R., Benedetti C., 1979]. Аналогичные изменения ВП в ответ на болевую стимуляцию лазерным лучом пальца у человека наблюдали Kenton B. и соавт. (1980), в которых информативным компонентом ВП оказалось позитивно-негативное отклонение с латентным периодом 230 мс, что соответствовало возбуждению A_{Δ} -волокон. По данным Buchsbaum M. S. и соавт. (1981), при электрокожном болевом раздражении предплечья наиболее информативным компонентом ВП у людей является компонент с латентным периодом 116—152 мс, амплитуда которого коррелировала с болевыми ощущениями, увеличиваясь при нарастании интенсивности болевого раздражителя и уменьшаясь при введении морфина и ацетилсалициловой кислоты.

Следовательно, у людей имеется определенная корреляция между степенью болевого ощущения и интенсивностью стимула, с одной стороны, и амплитудой отдельных компонентов ВП — с другой. По мнению M. Lee и соавт. (1978), изменения ВП даже лучше отражают болевую перцепцию, чем их словесные сообщения. Эти данные вызывают предположение, что и у животных изменения ВП могут служить объективным коррелятом ноцицепции.

В этом отношении показательны опыты J. C. Liebeskind, D. Mayer (1971), в которых ноцицептивное электрораздражение хвоста или лап у крыс вызывало в мезэнцефалической ретикулярной формации (центральное серое вещество) ВП с первичным положитель-

ным отклонением, который ретрагировался более позитивно, возникало болевое ощущение. Амплитуда увеличивалась, уменьшалась.

В опытах E. B. G. Голика в ответ на раздражающее вещество, в парадоксально регистрируемое положительное отклонение 15—20 мс, латентный период 70—75 мс, электроэнцефалографическое исследование.

Весьма сенсомоторная на электроэнцефалографическом исследовании, нутые в сомоторируется имеющими 15—30 мс [Эфратимовичем] с латентным периодом, также у животных, уростании, увеличено отклонение отклонения, практического.

Как в экспериментальном подходе, явление с

ным отклонением с латентным периодом 9—10 мс, который регистрировался и на тактильные стимулы, а более позднее отклонение с латентным периодом 15 мс возникало только на сильное ноцицептивное раздражение. Амплитуда данного позднего компонента ВП увеличивалась при увеличении интенсивности стимула и уменьшалась при введении морфина.

В опытах, проведенных в нашей лаборатории Е. В. Голановым (1979), было установлено, что у кролика в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель лап, вызывающий у свободного передвигающегося животного поведенческую реакцию бегства, в парафасцикулярном комплексе ядер таламуса регистрируется ВП с латентным периодом первичного положительного отклонения 9—10 мс и амплитудой 15—20 мкВ и вторичным позитивным отклонением с латентным периодом 20—35 мс и амплитудой 70—75 мкВ, который, однако, отсутствует при том же электрокожном раздражении, вызывающем лишь поведенческую реакцию настораживания (см. рис. 7).

Весьма характерными оказались изменения ВП сенсомоторной области коры головного мозга в ответ на электрическое раздражение кожи, седалищного и сурального нервов у кроликов. Как показали опыты, проведенные в нашей лаборатории, в ответ на упомянутые выше раздражители в проекционной зоне сенсомоторной области коры больших полушарий регистрируется ВП с первичным позитивным отклонением, имеющим латентный период 8—12 мс и амплитуду 15—30 мкВ, что совпадает с данными других авторов [Эффат Набиль, 1965; Домингез М., 1968] и последующим вторичным позитивным отклонением с латентным периодом 20—40 мс (рис. 1). Это наблюдалось также у кроликов, находящихся под этиминал-натриевым, уретановым и хлоралозным наркозом. При нарастании интенсивности электростимула наблюдается увеличение амплитуды данного вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры головного мозга, тогда как амплитуда первичного ответа практически не меняется (см. рис. 1).

Как показали опыты Лю Чжуань Гуя (1960), проведенные в лаборатории П. К. Анохина, у кроликов под уретановым наркозом в ответ на электрораздражение седалищного нерва в сенсомоторной области

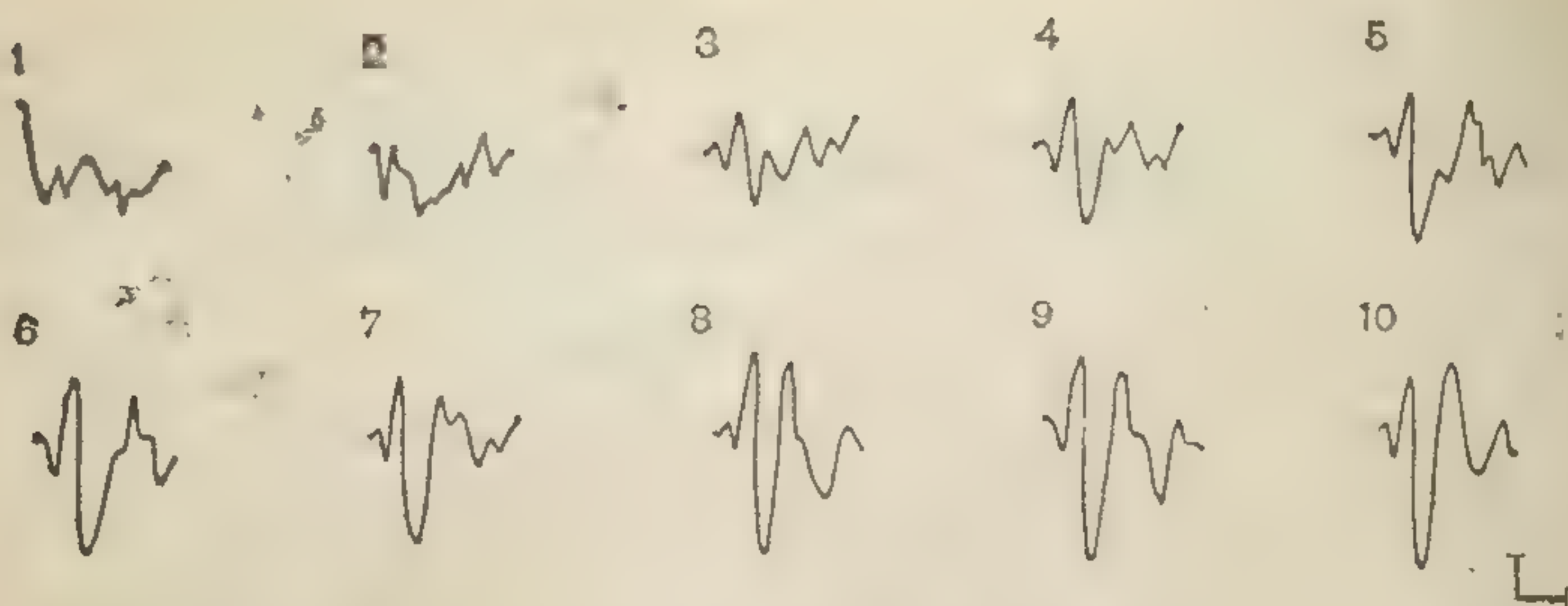


Рис. 1. Усредненный ($n=10$) ВП сенсомоторной области коры кролика в ответ на одиночный электрокожный раздражитель нарастающей интенсивности:

1 — 1—5 В (1—2 мА); 2 — 5—10 В (3—5 мА); 3 — 10—15 В (5—7 мА); 4 — 15—20 В (7—10 мА); 5 — 20—25 В (10—12 мА); 6 — 25—30 В (12—15 мА); 7 — 30—35 В (15—17 мА); 8 — 35—40 В (17—20 мА); 9 — 40—45 В (20—23 мА); 10 — 45—50 В (23—25 мА). Калибровка: 50 мс, 50 мкВ.

коры головного мозга регистрируется ВП с четким проявлением позитивного отклонения с латентным периодом 18—20 мс, чаще без последующего отрицательного отклонения, которое исчезает при разрушении таламуса, но сохраняется при разрушении суб- и гипоталамуса. Совпадение латентных периодов позитивных компонентов ВП в опытах Лю Чжуань Гуя и в наших опытах указывает на их идентичность и тем самым вызывает предположение, что генез данного компонента ВП связан с импульсацией, идущей в соматосенсорную область коры через парафасцикулярный комплекс ядер таламуса [Лю Чжуань Гуй, 1960].

Следует подчеркнуть, что при разрушении суб- и гипоталамуса исчезает вторичное позитивное отклонение ВП сенсомоторной области коры в ответ на ноцицептивный стимул, который имел латентный период 50—70 мс, тогда как позитивный компонент с латентным периодом 20 мс сохранялся. И наоборот разрушение VPL таламуса приводило к исчезновению последнего компонента, но при этом сохранялся первый [Лю Чжуань Гуй, 1960; Домингес М., 1968]. Таким образом, позитивный компонент ВП с латентным периодом 50—70 мс отражает поступление импульсации, идущей через гипоталамус, т. е. связанной, по-видимому, с эмоциональным, а не с болевым возбуждением, возникающим на ноцицептивный стимул.

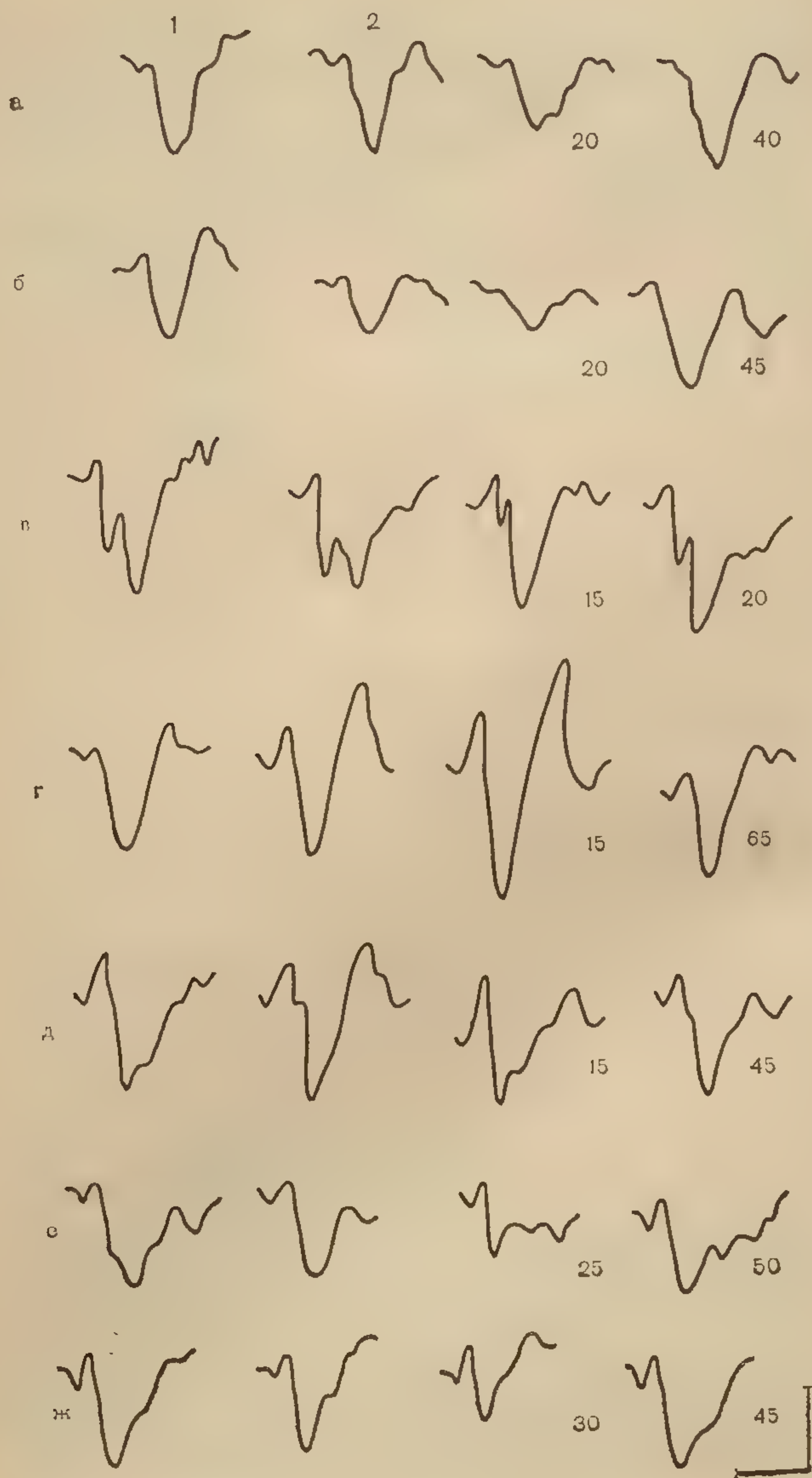
В большинстве наших опытов при электрокожном раздражении вторичное позитивное отклонение ВП

сенсом
ся в от
напряж
ампли
мул в
живан
7—10
поведе
ными
литуд
50—70
(сила
ливую
ампли
сенсо
а у от
дальн
го сти
нения
плиту
цател
до 20
интен
Одна
негат
15—2
его да
К
ние 2
литуд
мотор
средн
силе
С
выво
ного
ответ
рели
отчет
эффе
1981
тивн
боль
задн

сенсомоторной области коры начинало регистрироваться в ответ на одиночный стимул длительностью 1 мс и напряжением 8—10 В (сила тока 3—5 мА), однако его амплитуда не превышала 20—25 мкВ. Данный стимул вызывал слабую поведенческую реакцию настораживания. При напряжении 15—20 В (сила тока 7—10 мА) электрокожный стимул вызывал отчетливую поведенческую реакцию настораживания с двигательными реакциями типа вздрагивания и при этом амплитуда вторичного позитивного отклонения достигала 50—70 мкВ (см. рис. 1). При напряжении 25—30 В (сила тока 12—15 мА) данный стимул вызывал отчетливую двигательную поведенческую реакцию бегства, амплитуда вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры достигала 100—150 мкВ, а у отдельных животных — 200 мкВ (см. рис. 1). При дальнейшем увеличении интенсивности электрокожного стимула амплитуда вторичного позитивного отклонения не изменялась, но наблюдалось увеличение амплитуды его отрицательного фронта (позитивно-отрицательный компонент), которая возрастала от 100 мкВ до 200—250 мкВ (от пика до пика) при максимальной интенсивности стимула 50 В (сила тока 20—25 мА). Однако, как правило, амплитуда данного позитивно-негативного компонента достигала максимума при 15—20 мА интенсивности стимула и не изменялась при его дальнейшем увеличении (см. рис. 1).

Как показали опыты В. В. Яснецова (1982), введение 2,5 и 5 мг/кг морфина вызывало уменьшение амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры головного мозга кроликов в среднем соответственно на 50 и 70% при неизменной силе тока в 10 мА (рис. 2).

Сопоставляя приведенные данные, можно сделать вывод, что у людей определенный компонент вызванного потенциала с латентным периодом 116—152 мс в ответ на электрокожное раздражение предплечья коррелировал по амплитуде с интенсивностью стимула, отчетом обследуемых о степени болевого ощущения и эффектом введения морфина [Buchsbau M. S. et al., 1981]. В наших опытах на животных вторичное позитивное отклонение ВП сенсомоторной области коры больших полушарий в ответ на электрокожный стимул задней лапы кролика с латентным периодом 20—40 мс



также и стимуляционной реакцией того, для которого [Ципти, 1960].

Таким образом, можно ожидать болевую реакцию левого темной

Анализ кривых показывает, что в первом ряду кривых (а) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна. В остальных рядах (б-ж) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна. В третьем ряду (в) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна. В четвертом ряду (г) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна. В пятом ряду (д) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна. В шестом ряду (е) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна. В седьмом ряду (ж) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна.

Влияние дозы фентола на реакцию сетчатки на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различно. В третьем ряду (в) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна. В четвертом ряду (г) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна. В пятом ряду (д) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна. В шестом ряду (е) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна. В седьмом ряду (ж) реакция на световую стимуляцию (1) и на введение фентола (2) различна.

←

Рис. 2. Ответ на световую стимуляцию (1), черная кривая; на введение фентола (2), белая кривая. Масштаб 100 мкВ.

также коррелировало по амплитуде с интенсивностью стимула, степенью выраженности ответной поведенческой реакции и эффектом введения морфина. Кроме того, данный компонент исчезал при разрушении ноцицептивных структур таламуса [Лю Чжуань Гуй, 1960].

Таким образом, данный компонент ВП сенсомоторной области коры больших полушарий может отражать болевое ощущение и его степень, т. е. уровень болевого возбуждения, перцептуальный компонент системной интегративной болевой реакции организма.

Аналогичная конфигурация ВП сенсомоторной области коры в ответ на световую вспышку проявляется, как показали наши опыты, и при выработанном условном рефлексе на сочетание ее с ноцицептивным электрокожным раздражением (см. рис. 27), отражая принцип опережающего возбуждения [Анохин П. К., 1968], что совпадает с данными В. Б. Швыркова (1978). Аналогичный ВП наблюдался при таком же ноцицептивном условном рефлексе в ответ на вспышку света и в зрительной области коры [Захарова И. Н., Калюжный Л. В., 1974], причем амплитуда вторичного позитивного отклонения ВП в ответ на условный стимул уменьшалась, если животное не допускало включения безусловного ноцицептивного электрокожного раздражителя.

В нашей лаборатории был проведен анализ действия других фармакологических веществ на болевую реакцию в целом и на отдельные ее компоненты. В частности, перцептуальный компонент оценивался по изменениям амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры больших полушарий; эмоционально-вегетативный — по изменениям частоты сердечных сокращений, и поведенческий — по латентному периоду реакции отведения хвоста (tail-flick-тест) в ответ на ноцицептивные стимулы. Анализ

←

Рис. 2. Изменения ВП ($n=10$) сенсомоторной области коры в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель у кролика (1), через 5 мин (2) и позже (цифры — количество минут) после введения: 2,5 мг/кг (а), 5 мг/кг (б) морфина, 0,5 мг/кг апоморфина (в), 3 мг/кг амизила (г), 5 мг/кг спазмолитина (д), 5 мг/кг фентоламина (е) и 5 мг/кг пропранолола (ж). Калибровка 50 мс, 100 мкВ.

показал значимость изменений ВП как критерия оценки ноцицепции, так как они совпадали с изменениями болевых ощущений у людей при введении изучаемых фармакологических веществ.

Как было отмечено выше, введение морфина вызывало у людей снижение степени болевых ощущений, что сопровождалось и уменьшением амплитуды соответствующих компонентов ВП [Buchsbaum M. S. et al., 1981]. В опытах В. В. Яснецова (1982), проведенных в нашей лаборатории на кроликах, введение морфина в дозах 2,5 мг/кг вызывало увеличение латентного периода по tail-flick-тесту с $12,9 \pm 1,3$ с до $24,2 \pm 2,7$ с и уменьшение амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП коры на 50%. Введение 5 мг/кг морфина вызывало увеличение латентного периода уже до $44,0 \pm 3,6$ с и уменьшение амплитуды данного компонента ВП на 80% (см. рис. 2), т. е. морфин вызывал снижение болевой чувствительности как по поведенческому компоненту, так и по перцептуальному, оцениваемому по изменениям ВП, что совпадает с данными, полученными у людей.

Известно, что введение диазепама людям (в отличие от морфина) не вызывает изменения перцепции боли как на пробу холодной водой, так и турникетовому тесту [Stern J. A. et al., 1976], хотя вызывает седативный эффект. В опытах, проведенных в нашей лаборатории М. А. Кузнецовой (1982), было показано, что введение кроликам диазепама в дозе 0,5 мг/кг приводило через 10—15 мин к увеличению латентного периода tail-flick-теста с $10,4 \pm 0,51$ с до $28,4 \pm 8,6$ с, а также к исчезновению реакции учащения сердечных сокращений в ответ на электрокожный стимул. Это, казалось бы, указывает на угнетение болевой чувствительности, но в данном случае имело место сохранение или даже некоторое увеличение амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры головного мозга в ответ на электрокожный ноцицептивный стимул, что свидетельствует о сохранении перцептуального компонента и совпадает с данными, полученными у людей [Stern J. A. et al., 1976].

Введение нейролептиков (дроперидол) людям также не вызывает исчезновения болевых ощущений [Шугайлов И. А., 1975], а у животных вызывает исчезновение только эмоциональных компонентов поведенческой

реакции: кусание электродов, вокализация и т. д., тогда как простая двигательная реакция избегания не только сохраняется, но даже облегчается [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976]. В опытах М. А. Кузнецовой (1982) было показано, что введение галоперидола приводило к исчезновению реакции изменения частоты сердечных сокращений в ответ на ноцицептивный электрокожный стимул, т. е. к исчезновению вегетативного компонента болевой реакции, но при этом наблюдались уменьшение латентного периода двигательной реакции животного по tail-flick-тесту с $9,9 \pm \pm 0,1$ с до $6,7 \pm 0,3$ с и увеличение амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры в среднем на 13%, что свидетельствует об усилении ноцицепции.

Как показали опыты, проведенные в нашей лаборатории В. В. Яснецовым (1982), введение таких веществ, как апоморфин (0,5 мг/кг), спазмолитин (5 мг/кг), не изменяло ни латентный период двигательной реакции по tail-flick-тесту, ни амплитуду вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры в ответ на ноцицептивные раздражители. Введение же центрального холинолитика амизила (3—5 мг/кг) увеличивало латентный период с $14,0 \pm 1,3$ с до $19,4 \pm 2,1$ с, но при этом имело место увеличение амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП коры в среднем на 20% (см. рис. 9). Это может быть связано с уменьшением мотивации, но увеличением ноцицепции, что наблюдается при лоботомии.

Таким образом, приведенные выше данные позволяют сделать предположение, что изменения ВП сенсомоторной области коры головного мозга, в частности у кроликов, могут отражать перцептуальный компонент ноцицептивной реакции.

В то же время следует отметить, что при больших степенях ноцицептивного возбуждения изменения ВП не могут служить для адекватной его оценки, так как при определенной интенсивности ноцицептивного раздражителя дальнейшее увеличение ее не приводит к изменениям амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП коры головного мозга. Можно предположить, что усиление ноцицептивной реакции в этих случаях больше коррелирует со степенью активации эмоционального возбуждения, а не собственно ноцицеп-

ции, поэтому при определенной степени ноцицептивного раздражения начинают преобладать такие эмоциональные компоненты поведения, как вокализация, кусание электродов и т. д.

Таким образом, при разной интенсивности болевого раздражения в ответной реакции организма доминируют различные компоненты этой системной интегративной реакции, и, следовательно, в зависимости от применяемых тестов оценка изменений ноцицептивного возбуждения при экспериментальных или фармакологических воздействиях на эту реакцию может быть различной. Так, при применении в качестве тестов эмоционально-поведенческих компонентов ноцицептивной реакции их изменения следует учитывать в зависимости не только от ноцицептивного возбуждения, но и от механизмов собственно эмоционального возбуждения. При использовании как тестов моторно-двигательных компонентов нужно учитывать их зависимость от ноцицептивного возбуждения, а также и от эфферентных механизмов активации и релаксации мышц. И, по-видимому, для изучения механизмов собственно болевой чувствительности наиболее адекватным является выбор в качестве критерия перцептуального компонента, где для человека наиболее адекватными являются его словесные сообщения, коррелированные с изменениями ВП, а для животных аналогичные изменения ВП в корреляции (за исключением их словесных отчетов) с другими компонентами ноцицептивной системной реакции.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ. ЭНДОГЕННАЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

Существование в организме ноцицептивной системы, формирующей болевые ощущения, связано, как сказано выше, с эволюционным развитием организма, в частности с выработанной необходимостью определения тех воздействий, которые могут причинить ему вред, угрожать его жизнеспособности. Именно это обстоятельство было важнейшим для формирования болевого ощущения, что способствовало выживанию организма во внешней среде. В результате эволюции была создана сложная система, важнейшей характеристикой которой является порог ее возбуждения (порог боли), т. е. способность активироваться лишь на повреждающие раздражители и отсутствие реакции на неповреждающие воздействия. В противном случае активация этой системы на сенсорные раздражители или, наоборот, отсутствие реакции на повреждающие воздействия, не только бы не способствовали, но даже ухудшали защитные приспособительные возможности организма. Следовательно, порог активации данной ноцицептивной системы (порог болевого ощущения) является жизненно важной константой организма, выработанной эволюцией, и, по-видимому, закрепленной генетически, так как нарушение его при так называемой врожденной анальгии, как правило, наблюдается у членов одной и той же семьи [Рубин Л., 1964].

В то же время хорошо известно, что порог боли не является одинаковым у разных индивидуумов и даже у одного и того же организма и подвержен незначительным, но достоверным суточным колебаниям [Frederickson R. C., Smithwick E. L., 1979], хотя эти колебания не выходят за рамки функциональных колебаний других жизненно важных констант организма в пределах его биологических ритмов. Однако клинические и психологические наблюдения показывают, что при определенных функциональных состояниях орга-

низма, например, при депрессии или, наоборот, при сильном эмоциональном потрясении, или при некоторых заболеваниях имеют место значительные изменения порогов болевой чувствительности. При этом формируются либо состояния гипералгезии, вплоть до появления спонтанных болевых ощущений, несмотря на отсутствие воздействия каких-либо повреждающих раздражителей, либо — гипоалгезии, вплоть до полной анальгезии [Кассиль Г. Н., 1975]. Данные колебания порогов боли, по-видимому, могут играть и приспособительную роль, так как позволяют организму при гипералгезии более успешно выделять из окружающего его мира опасные для него воздействия и тем самым более успешно от них защищаться, а при гипоалгезии бороться с теми воздействиями, которые непосредственно угрожают его жизни или позволяют организму удовлетворять другие жизненно важные потребности (например, пищевую), несмотря на действие повреждающих стимулов.

Несомненно, что для поддержания относительно постоянного порога болевой чувствительности и для физических или тонических его функциональных колебаний должны существовать определенные физиологические (биохимические) механизмы, раскрытие которых является одной из основных задач современной теоретической медицины; понимание этих механизмов может иметь решающее значение для изыскания новых эффективных и физиологически адекватных методов борьбы с болью.

Одной из первых теорий механизма регуляции болевой чувствительности была «теория ворот», предложенная R. Melzack, P. D. Wall (1965), суть которой заключалась в том, что на уровне первой релейной станции ноцицептивной импульсации — нейронов заднего рога спинного мозга — эта импульсация, идущая по первичным афферентам, могла тормозиться или облегчаться на основе механизма пресинаптического торможения или облегчения. Согласно данной концепции, нервные клетки II и III слоев Рокседа (студенистое вещество спинного мозга) посылают аксоны к пресинаптическим афферентным терминалям, образуя аксо-аксональные синапсы. При возбуждении клеток студенистого вещества, возникающем благодаря импульсации, идущей по толстым сенсорным волок-

нам через деполаризацией в чем-то и оживлении локомотивных веществ облегчении механизма «ворот» входа, рами.

Из дальнейшего тального 1971; С же вре да для нам [Vтвержде [Zimme подверг деней) толстых [Nathan недоста нию ме

Позд нил дан нзм «в ду, в ча лав акл рот» че нейрон

В н вход на может Согласно миттера стоятел путями, нальных ризацие

нам через эти аксо-аксональные синапсы, происходит деполяризация ноцицептивных терминалей с угнетением выделения трансммиттера в синаптическую щель, что и определяет механизм пресинаптического торможения. При активации же тонких ноцицептивных волокон возникает торможение нейронов студенистого вещества, в связи с чем имеет место пресинаптическое облегчение: увеличение выделения трансммиттера и облегчение транссинаптической передачи. Кроме данного механизма на уровне входа в спинной мозг, «теория ворот» постулировала наличие центрального контроля входа, осуществляемого супраспинальными структурами.

Изложенное теоретическое предположение нашло в дальнейшем, хотя и не по всем пунктам, экспериментальное подтверждение [Janing W., Zimmerman M., 1971; Gregor M., Zimmerman M., 1972, и др.]. В то же время не было обнаружено облегчения входа для импульсации, идущей по тонким волокнам [Vyslucky L. et al., 1969], хотя и было подтверждено наличие пресинаптического торможения [Zimmerman M., 1979]. Кроме того, данная теория подверглась критике (на основе клинических наблюдений) и с точки зрения взаимодействия тонких и толстых волокон на уровне входа в спинной мозг [Nathan P. W., 1976]. Однако, несмотря на некоторые недостатки этой теории, она дала толчок к исследованию механизмов изменения болевой чувствительности.

Позднее, в 1980 г. P. D. Wall несколько видоизменил данную концепцию, указав, что, во-первых, механизм «ворот» относится только к ноцицептивному входу, в частности к его торможению, и, во-вторых, сделав акцент на центральном контроле механизма «ворот» через изменения функционального состояния нейронов студенистого вещества.

В настоящее время признано, что афферентный вход на уровне нейронов заднего рога спинного мозга может быть модулирован различными механизмами. Согласно обзору R. A. Levy (1980), выделение трансммиттера может быть заторможено несколькими самостоятельными, но, возможно, взаимодействующими путями, опосредованными через активацию аксо-аксональных синапсов на первичных афферентах: деполяризацией терминалей, увеличением их проводимости,

прямым влиянием на ток Ca^{+} внутрь клетки через мембрану. Кроме того, уменьшение выделения трансммиттера может быть усилено добавочной деполяризацией, вызванной накоплением K^{+} , особенно во время высокочастотной афферентной активности и при судорожных состояниях, а также блокадой потенциалов действия либо K^{+} -вызванной деполяризацией, либо деполяризацией и (или) шунтированием претерминальных аксо-аксональных синапсов. Помимо этого, текущая активность может модулироваться взаимодействием со спонтанными антидромными потенциалами действия, происходящими из других отделов спинного мозга, что также изменяет чувствительность периферических рецепторов.

В то же время и «теория ворот» и последующие исследования постулировали, что изменения передачи ноцицептивной импульсации возможно не только за счет механизмов ее изменения на уровне входа, но и при центральных влияниях. Как было установлено, снижение болевой чувствительности можно вызвать не только стимуляцией сенсорных афферентов на уровне входа, но и электрораздражением целого ряда супраспинальных структур.

Впервые в 1969 г. в опытах D. V. Reynolds было показано, что электростимуляция некоторых точек центрального серого околоспинального вещества (ЦСОВ) вызывает у крыс исчезновение защитных ответных реакций на вскрытие брюшной полости, механическое раздражение брюшины и внутренних органов и на повреждающие термальные раздражители. При этом у животных сохраняются нормальный уровень бодрствования и адекватные поведенческие реакции на зрительные, слуховые и тактильные стимулы. Последующие исследования продемонстрировали аналогичные эффекты электростимуляции данного отдела головного мозга у кошек [Liebeskind J. C. et al., 1973], кроликов [Голанов Е. В., 1979], обезьян [Goodman S., Holeombre V., 1975] и у людей [Hosobuchi I. et al., 1977]. Такая «стимуляционная анальгезия» проявлялась при применении практически всех тестирующих ноцицептивных раздражителей (механическое и электрическое раздражение кожи и пульпы зуба, воздействие термальных повреждающих агентов, сдавление конечностей, введение аллогенных

химических веществ). Следует отметить, что состояние анальгезии продолжалось еще некоторое время и после выключения стимуляции, а у отдельных животных оно сохранялось в течение нескольких часов [Игонькина С. И., Крыжановский Г. Н., 1978].

В последующих исследованиях было установлено, что состояние анальгезии или гипоалгезии наблюдается при стимуляции не только в области ЦСОВ, но также при раздражении многих других образований головного мозга: ядер шва, парагигантоклеточного ядра ретикулярной формации, хвостатого ядра, красного ядра, черной субстанции, латеральных отделов ретикулярной формации, перегородки, мозжечка, паравентрикулярных и передних отделов гипоталамуса, некоторых ядер таламуса и коры больших полушарий. Все эти данные заставляют предполагать, что в организме, помимо ноцицептивной системы, существует эндогенная антиноцицептивная система, осуществляющая контроль и регуляцию болевой чувствительности [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976; Mayer D. J., Price D. D., 1976, и др.]. В то же время множество участвующих в ней структур с различными биохимическими механизмами их активаций, а также различные состояния организма и клинические приемы, при которых возникают изменения болевой чувствительности (эмоции, гипноз, мотивации, акупунктура, транскожная стимуляция, сенсорные стимулы, отвлекающие болевые раздражения и т. д.), указывают на то, что эндогенная антиноцицептивная система является гетерогенным образованием и, по-видимому, имеет несколько механизмов контроля и регуляции болевой чувствительности.

Глава VI. ОПИОИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

С давних времен были известны анальгезирующие свойства препаратов опиума. Введение морфина вызывает уменьшение болей у людей и повышение порога ноцицептивных реакций у животных [Mayer D. J., 1979], причем он снижает интенсивность болей и неприятные ощущения, вызванные болевым раздражением, как при хроническом болевом синдроме, так и у здоровых обследуемых [Gracely R. H., Dubner R.,

1981]. Считается, что депрессирующее действие морфина в ЦНС опосредуется через торможение синтеза циклической АМР, однако последняя не изменяла тормозного действия морфина на ноцицептивные ответы нейронов заднего рога спинного мозга, в связи с чем было сделано заключение о неоднородности тормозных механизмов действия морфина [Iggo A., Mokha S., 1982].

Обезболивающее действие препаратов морфина было известно давно, однако лишь в 1973 г., используя радиоактивный морфин и его агонисты, удалось обнаружить у многих видов позвоночных участки связывания опиатов в головном и спинном мозге, плотность которых была различной. Тем самым были выявлены специфические «места узнавания», с которыми тритированные лиганды, такие, как эторфин, дигидроморфин и налоксон, связывались насыщенным и стереоспецифическим образом [Perl C. B., Snyder S. H., 1973; Terenius L., 1973]. Эти локальные образования, подверженные аксональному транспорту [Young W. S. et al., 1980], получили название «опиатных рецепторов», т. е. специфических мест, с которыми морфин, его агонисты или антагонисты связываются определенным образом [Костерлиц Г. В., Хьюс Д., 1981]. Данные опиатные рецепторы широко представлены как в ЦНС, так и во внутренних органах.

Рассматривая локализацию опиатных рецепторов по отношению к ноцицептивной системе, можно заметить, что наибольшие их скопления имеются в основных релейных станциях передачи ноцицептивной импульсации, причем в большей степени это касается палеоспиноталамических, чем неоспиноталамических путей [Simantov R. et al., 1976], терминалей задних корешков [Simon E. et al., 1978; Hiller G. et al., 1978], интернейронов заднего рога спинного мозга, гигантоклеточного ядра и ядер таламуса [Pert A., Yaksh T., 1974]. Несколько меньшее их количество прослеживается в ЦСОВ, синем пятне, гипоталамусе, еще меньше опиатных рецепторов в ретикулярной формации среднего мозга и ядрах шва [Atweh S., Kuhar M., 1977]. Особенно большая плотность опиатных рецепторов наблюдается в области заднего рога спинного мозга, точнее — в области терминалей первичных афферентов и в области II слоя Рекседа — студенистого

вещества [La-Motte C. et al., 1976]. Таким образом, морфин и его производные воздействуют на данные участки скопления опиатных рецепторов, что, по-видимому, ведет к уменьшению выделения медиаторов и к блокаде или уменьшению проведения ноцицептивной импульсации на переключательных ее станциях.

Эндорфины и энкефалины

Существование в организме опиатных рецепторов сразу же вызвало предположение, что они связывают не только экзогенные морфинные вещества, но, по-видимому, в организме существуют эндогенные морфиноподобные соединения — лиганды, имеющие сродство к данному виду рецепторов. В 1975 г. такие эндогенные морфиноподобные вещества были впервые выделены из мозга, а также из гипофиза голубей, морских свинок, крыс, кроликов и мышей в виде олигопептидов [Pasternack C. et al., 1975; Terenius L., Wahlström A., 1975; Teschemacher H. et al., 1975]. В 1976 г. фракции этих олигопептидов были обнаружены у человека в спинномозговой жидкости [Wahlström A., et al., 1976] и в крови [Pert A., 1976]. Различные виды этих олигопептидов получили название эндорфинов и энкефалинов.

Показано, что опиоидные пептиды локализуются в синаптосоматической фракции нервных клеток [Pert A., Yakch T., 1974; Simantov R., et al., 1976]. Это позволяет предполагать их роль как нейротрансмиттеров, однако этот вопрос до сих пор окончательно не решен. Некоторые свойства энкефалинов характерны для медиаторов [Глебов Р. Н., Крыжановский Г. Н., 1978]. Показано, например, что существует ферментативный аппарат гидролиза энкефалинов [Lane A. G. et al., 1977; Shaw S., Lock W. F., 1978]; при электрофоретическом подведении их к клеткам различных областей ЦНС наблюдается преимущественно тормозный эффект, блокируемый, хотя и не во всех случаях, налоксоном — специфическим антагонистом опиоидов [Frederickson C. A. et al., 1976; Hill R. G. et al., 1976; Lat I. P., Wolstencroft J. M., 1976]. Связывание энкефалинов тормозится в присутствии катионов Na^+ [Simantov R., Snyder S. H., 1976; Lujan M. et al., 1978]. В безкальевой среде можно вызвать выделение энке-

фалинов из срезов мозга путем добавления в среду ионов K^+ [Ross D. H., 1978], т. е. в известной степени энкефалины оказывают непосредственное влияние на ионные процессы в мембранах клеток, имеющих стереоспецифические рецепторные участки, связывающие опиониды [Zieglgansberger W., Bayer H., 1976; Bradley P. B., Brownwell G. J., 1977]. Однако при электрофорезе энкефалинов в области нейронов ЦНС не наблюдалось развития тормозных постсинаптических потенциалов [Zieglgansberger W., Bayer H., 1976], и с катионами Ca^{++} энкефалины находятся в антагонистических отношениях [Harris R. A. et al., 1976; Ross D. H., 1978], что не характерно для медиаторов. По-видимому, более оправдана точка зрения, согласно которой энкефалины следует считать нейромодуляторами [Ашмарин И. П., 1977], обладающими пресинаптическим действием на терминали ноцицептивных афферентов и вызывающими уменьшение выделения трансммиттера [Harris R. A. et al., 1976; Henry J. L., 1978; Terenius L., 1979], в частности дофамина [Dahlström B. et al., 1975] или ацетилхолина [Ehrenpreis S., 1978].

Было выделено несколько фракций эндорфинов: α -, β - и γ -эндорфины [Guillemin R. et al., 1977]. В настоящее время считается, что эндорфины вырабатываются в гипоталамусе и гипофизе. Так, установлено выделение β -эндорфина *in vitro* из клеток гипоталамуса при воздействии калия [Fukota J. et al., 1980]. Высокий уровень эндорфинов в плазме и состояние хронической анальгезии отмечены у крыс с опухолью гипофиза [Galeano C. et al., 1980]. Характерно, что увеличение количества эндорфинов в плазме крови сопровождалось уменьшением его в гипоталамусе, и при этом не изменялось содержание эндорфинов и энкефалинов в других отделах мозга. Гипофизэктомия также не влияла на уровень эндорфинов в головном мозге [Cheung A., Goldstein A., 1976]. Это свидетельствует о различиях эндорфинов гипофиза и гипоталамуса, а также энкефалинов, содержащихся в головном мозге [Rossier J. et al., 1977].

Предполагают, что энкефалины также вырабатываются в гипоталамусе [Ашмарин И. П., 1977]. В частности, установлено, что энкефалинсвязанный пептид синтезируется в крупноклеточной части дорсомеди-

альн
1982
кефа
ми ф
даза
и бо
10 д
ком
отли
litz
крыс
один
из п
пред
1976
Х
обла
к энд
пофи
вом
клет
к эн
След
дорф
пепти
или
[Ung
можн
ных
на кр
50 м
опиат
этих
вотны
гезии
к зак
идных
щих с
ются
тормо
чиваю
1981].
По
энкеф

ального отдела гипоталамуса [Beauvillain J. C. et al., 1982]. Энкефалины подразделяются на метионин-энкефалин и лейцин-энкефалин и являются производными β -липотропина; они легко разрушаются карбооксидазами и другими энзимами [Ашмарин И. П., 1977], и большинство этих протеинов имеют полураспад в 10 дней [Marks N., Lajtha A., 1979]. Предшественником β -эндорфина считается проопиокортин, который отличается от предшественника энкефалинов [Kosterlitz H. W., 1981]. Установлено, что из вытяжки мозга крысы и быка можно выделить два вида эндорфина, один из которых сходен с эндорфином, выделяемым из гипофиза, а второй может быть определен как предшественник лейцин-энкефалина [Ross M. et al., 1976].

Характерно, что опиатные рецепторы различных областей ЦНС имеют неодинаковую чувствительность к эндорфинам и энкефалинам. В частности, клетки гипофиза обладают примерно в 40 раз большим сродством к β -эндорфину, чем к энкефалинам, тогда как клетки головного мозга обладают большим сродством к энкефалинам [Simantov R., Snyder S. H., 1977]. Следует отметить, что наряду с энкефалинами и эндорфинами из вытяжки мозга у крыс были выделены пептиды, являющиеся эндогенными антагонистами или агонистами-антагонистами опиоидных пептидов [Ungar G. et al., 1976], что свидетельствует и о возможном эндогенном механизме блокады действия данных пептидов. Установлено, что при введении морфина крысам в течение 8 дней в нарастающих от 5 до 50 мг/кг дозах возникало уменьшение связывания опиатных рецепторов, а введение вытяжки из мозга этих животных в желудочки мозга контрольным животным приводило к уменьшению морфинной анальгезии [Jisheng Han et al., 1979]. Эти данные привели к заключению о существовании эндогенных антиопиоидных веществ, своего рода энкефалиназ, регулирующих синтез эндогенных опиоидов. В свою очередь имеются вещества (в частности, d-фенилаланин), которые тормозят действия энкефалиназ и тем самым увеличивают содержание энкефалинов [Balagot R. C., 1981].

Показано, что максимальное количество метионин-энкефалина наблюдается на 1-й неделе после рожде-

ния в мозжечке, на 2-й неделе — в стволе мозга и на 3-й неделе — в переднем мозге. Максимальное содержание β -эндорфина имеется в мозжечке на 2-й день после рождения, на 7—15-й день — в переднем мозге и на 17—21-й день — в стволе мозга [Tsang D., Ng S. C., 1980]. Это указывает и на определенные различия в развитии эндорфинов и энкефалинов.

Иммуноцитохимическими исследованиями было установлено, что β -эндорфины локализируются в телах нервных клеток только в гипоталамусе, дорсолатеральное аркуатное ядро, в его трети от середины до задней части, а также несколько впереди и латеральнее в базальном гипоталамусе; некоторые клетки образуют непрерывную линию, пересекающую дно III желудочка мозга [Bloom F. T. et al., 1979]. Отростки эндорфиновых клеток внутри гипоталамуса прослеживаются в переднем гипоталамусе (в перегородке и в nucl. accumbens), а также в паравентрикулярном, супраоптическом, супрахиазматическом, латеральном ядрах и срединном возвышении, через которое может осуществляться связь β -эндорфинов гипоталамуса с гипофизом [Bloom F. T. et al., 1979].

Вне гипоталамуса эндорфиновые пути прослеживаются диффузно по направлению к таламусу [Watson S. J. et al., 1977], а также к ЦСОВ, к дорсальному ядру шва и синему пятну. Более каудально этих волокон практически нет [Bloom F. J. et al., 1979]. Характерно, что и наиболее высокое содержание предшественника β -эндорфина — β -липотропина обнаружено в медиальном гипоталамусе с телами нейронов в медиально-базальном отделе гипоталамуса и аркуатном ядре [Акил Х. и др., 1981]. В то же время большое количество α -эндорфина найдено в вентральном премамиллярном ядре, меньше — в аркуатном ядре и в срединном возвышении. Сеть α -эндорфиновых нервных терминалей обнаружена в дорсомедиальных ядрах гипоталамуса, а также в медиальных преоптических, пара- и перивентрикулярных его ядрах, а рассеянные волокна представлены почти во всех структурах гипоталамуса. Вне гипоталамуса тесное сплетение α -эндорфиновых волокон обнаружено в перивентрикулярных ядрах таламуса, в области миндалевидного ядра, в латеральном ядре перегородки и в ЦСОВ [Иохансон О. и др., 1981].

чес
ми
лам
диф
ной
тес
пота
воз
с ги
фин
возд
АКТ
тина
и β
клет
стве
[Ма
соде
ре в
разр
дит
и др
мест
мож
част
 β -ли
И
гипо
поф
ния
толь
разд
Сап
в пер
та из
содер
данн
лени
обус
с фу
П
делен

Таким образом, эндорфиновые терминалы практически не контактируют с переключательными станциями ноцицептивной импульсации, за исключением таламических переключательных ядер и зоной ЦСОВ — диффузной переключательной станцией ноцицептивной трансмиссии.

Характерно, что эндорфиновые терминалы имеют тесные контакты с паравентрикулярными ядрами гипоталамуса, преоптической областью и срединным возвышением, которые в свою очередь тесно связаны с гипофизом, что предполагает их влияние на эндорфины гипофиза. Так, установлено, что при стрессовых воздействиях наблюдается одновременное выделение АКТГ и β -эндорфина из гипофиза, а также пролактина [Guillemin R. et al., 1977]. Показано, что АКТГ и β -липотропин обнаруживаются в одних и тех же клетках гипофиза и имеют общий белковый предшественник для АКТГ, β -липотропина и β -эндорфина [Mains R. E., Eipper B. A., 1979]. Кроме того, волокна, содержащие АКТГ, прослеживаются в аркуатном ядре в ближайшем окружении III желудочка мозга, а разрушение β -липотропинсодержащих волокон приводит к снижению АКТГ-содержащих волокон [Акил Х. и др., 1981]. Все это свидетельствует о том, что совместное выделение АКТГ и β -эндорфина из гипофиза может быть связано с функциями гипоталамуса, в частности с клетками, содержащими β -эндорфин и β -липотропин.

Известно, что электрораздражение заднего отдела гипоталамуса ведет к усилению выделения АКТГ гипофизом [Гращенков Н. И., 1964], а после разрушения срединного возвышения АКТГ не выделяется не только при действии физических или психогенных раздражителей, но и после введения адреналина [McCann S. M., 1953]. Характерно, что АКТГ образуется в передней доле гипофиза после добавления экстракта из задней доли гипоталамуса, поскольку последний содержит релизинг-фактор [Guillemin R., 1977]. Эти данные свидетельствуют о том, что совместное выделение из гипофиза АКТГ и β -эндорфина может быть обусловлено аналогичными механизмами, связанными с функциями гипоталамуса, с его эндорфинами.

Показано также, что при стрессе усиливается выделение не только АКТГ и β -эндорфина, но и про-

лактина [Guidotti A., Grandison L., 1979]. Как показали исследования последних авторов, выделение пролактина имеет место и при внутрижелудочковом введении β -эндорфина, энкефалина и морфина, а также при введении β -эндорфина (но не α -эндорфина) в медиально-базальный отдел гипоталамуса. Введение же антагониста — налтрексона — блокирует эффект β -эндорфина, а также эффект выделения пролактина при системном введении морфина. Сам налтрексон, наоборот, даже уменьшает выделение пролактина. Установлено также, что внутрижелудочковое введение энкефалинов также вызывает усиление секреции пролактина, которое не наблюдается в культуре гипофизарной ткани; это указывает на то, что они воздействуют через гипоталамус [Miller R. G., 1979].

В настоящее время считается признанным, что действие β -эндорфина гипоталамуса на секрецию гормонов и эндорфина из гипофиза опосредуется через торможение выделения дофамина из нервных окончаний среднего возвышения, который в свою очередь является ингибитором выделения гормонов [Labrie T. et al., 1979]. Кроме того, на выделение эндорфина из гипофиза, по-видимому, оказывают влияние и гормоны надпочечников, так как показано, что адреналэктомия вызывает пятикратное увеличение β -эндорфина в гипофизе, не изменяя его содержания в структурах мозга [Rossier J. et al., 1977].

Таким образом, исходя из приведенных выше данных, можно предполагать, что активация β -эндорфиновых механизмов гипоталамуса (а возможно и энкефалиновых) ведет к усилению выделения гормонов и β -эндорфина в гипофизе, а значит к увеличению его содержания в плазме крови и спинномозговой жидкости. При этом содержание опиоидных пептидов в структурах головного мозга и в первую очередь в гипоталамусе снижается [Брагин Е. О., 1981]. Увеличение же содержания эндорфина в плазме и спинномозговой жидкости позволяет ему тем самым контактировать с опиатными рецепторами, расположенными на всех уровнях ноцицептивной системы, включая периферические рецепторы.

В отличие от эндорфинов энкефалины имеют широкую локализацию в ЦНС, причем не выявлено каких-либо специфических различий в локализации ме-

тион
хотя
10 ра
и др.
Н
челов
bens,
3 раз
еще
шва,
совсе
et al.,
У
клето
том я
куляр
сальн
рах,
субста
ного т
шва,
межд
куляр
[Snyd
стом
спинно
левид
вентра
ральн
а такж
ри- и
диальн
Та
лиисод
практи
цицепт
спинно
ной фо
ламуса
зывает
энкефа
их пря
нием н
висимо

тионин- и лейцин-энкефалинов [Акил Х. и др., 1981], хотя в целом количество метионин-энкефалина в 5—10 раз больше, чем лейцин-энкефалина [Янг Х. Ю. Т. и др. 1981].

Наибольшее количество метионин-энкефалина у человека найдено в бледном шаре и *nucl. assim-bens*, вдвое меньше — в черной субстанции, еще в 3 раза меньше — в скорлупе, гипоталамусе и ЦСОВ, еще меньше — в хвостатом ядре, синем пятне, ядрах шва, гиппокампе, фронтальной коре и перегородке и совсем мало — в области моста мозга [Eimson P. C. et al., 1980].

У животных большое количество энкефалинов в клеточных телах и терминалях обнаружено в хвостатом ядре, латеральном ядре перегородки, перивентрикулярном и медиальном преоптическом ядрах, дорсальном и вентролатеральном преамиллярных ядрах, в ЦСОВ, определенных участках черной субстанции, в *nucl. interpeduncularis*, ядрах солитарного тракта [Йохансон О. и др., 1981], большом ядре шва, гигантоклеточном ядре и особенно в области между большим ядром шва и гигантоклеточным ретикулярным ядром, т. е. *nucl. paragigantocellularis* [Snyder S. H., 1980], в ядре бледного шара, студенистом веществе тройничного нерва и заднего рога спинного мозга, в *n. assimbens*, центральном миндалевидном ядре, в интраламинарных ядрах таламуса, вентральном таламическом ядре, синем пятне, латеральном ретикулярном ядре [Йохансон О. и др., 1981], а также в области гипоталамуса: аркуатном ядре, пери- и паравентрикулярных ядрах, дорсо- и вентромедиальных ядрах [Jacobitvitz D. M. et al., 1979].

Таким образом, в отличие от эндорфинов энкефалинсодержащие клетки и волокна локализованы практически во всех переключательных станциях ноцицептивной импульсации: нейронах заднего рога спинного мозга, гигантоклеточного ядра, ретикулярной формации среднего мозга и ЦСОВ, ядрах гипоталамуса, таламуса и даже фронтальной коры. Это вызывает предположение, что механизмы воздействия энкефалинов на ноцицептивную систему связаны с их прямым и местным, возможно, сегментарным влиянием на опиатные рецепторы и осуществляются в зависимости от уровня их локализации.

Следовательно, эндогенная опиоидная система может иметь два механизма воздействия на опиатные рецепторы: 1) через активацию гипоталамических эндорфинов с последующей активацией гипофизных эндорфинов и системным их влиянием через кровь и спинномозговую жидкость; 2) через активацию терминалей, содержащих энкефалины и эндорфины (в частности, для таламуса, области ретикулярной формации, ЦСОВ) непосредственно на опиатные рецепторы. Причем первый механизм, по-видимому, исключительно эндорфинный, так как характерно, что из всех фрагментов липотропина только β -эндорфин обладает анальгезирующим действием при внутривенном и внутримышечном введении [Tseng L. T., 1976] и он же наиболее активен при внутримозговом введении [Choh Hao Li, 1979].

Весьма примечательны сведения о соотношении содержания эндорфинов и энкефалинов в одних и тех же участках ЦНС: в гипофизе и гипоталамусе β -эндорфина почти в $3\frac{1}{2}$ раза больше, чем энкефалина, в перегородке — в 3 раза, в среднем мозге — в 7 раз и в таламусе почти в 9 раз [Блюм Ф. Е. и др., 1981]. В настоящее время считается, что эндорфин- и энкефалинсодержащие системы являются различными не только по своей локализации, но по своим свойствам. Показано существование специфических нейронов с иммунореактивностью к определенным опиоидным пептидам, что также указывает на их различия [Watson S. J. et al., 1979], в частности, на неодинаковое действие на синапсы.

В настоящее время стало известно, что опиатные рецепторы неоднородны и подразделяются на три класса: μ -, κ - и δ -рецепторы. У морских свинок, например, установлено 25% μ -, 45% δ - и 30% κ -рецепторов [Kosterlitz H. W., 1981]. В коре мозга преобладают κ -рецепторы, а δ -рецепторов больше, чем μ -рецепторов. В стволе же мозга и спинном мозге содержание μ - и δ -рецепторов приблизительно равно и больше, чем κ -рецепторов [Делла Д. и др., 1981], хотя они расположены в различных микрообластях [Kosterlitz H. W., 1981]. Установлено, что морфин связывается с μ -рецепторами с аффинитетом в 100 раз выше, чем к δ -рецепторам [Chang K. J., Cuatrecasas P., 1979]. Метноин- и лейцин-энкефалин имеют аффини-

тет в 5—10 раз выше к δ -рецепторам, чем к μ -рецепторам [Lord J. et al., 1977].

Высказывается мнение, что для κ -рецепторов также существует пока еще неизвестный опиоидный пептид [Kosterlitz H. W. et al., 1982]. Энкефалиновые рецепторы в наибольшей степени представлены во фронтальной коре, меньше в сенсомоторной, еще меньше в лимбических структурах и далее в убывающей степени — в гиппокампе, стволе мозга, таламусе и гипоталамусе, а морфинные μ -рецепторы представлены в убывающей степени во фронтальной коре, стриатуме, таламусе и стволе мозга. Соотношения μ - и δ -рецепторов составляют: 2,1 в таламусе; 1,85 в ЦСОВ; 1,8 в заднем роге спинного мозга; 1,61 в гипоталамусе; 1,6 в хвостатом ядре; 0,98 в бледном шаре; 0,71 в парietальной коре; 0,5 во фронтальной коре и 0,4 в гиппокампе [Kosterlitz H. W. et al., 1982].

Поскольку морфин воздействует главным образом на μ -рецепторы, считается, что обезболивание связано с воздействием именно на эти рецепторы и сам морфин более сходен с эндорфином, чем с энкефалином [Jasquet Y. F., 1979]. Характерно, что внутрижелудочковое введение лейцин-энкефалина потенцирует анальгезию при системном введении морфина (0,5 мг/кг), а введение метионин-энкефалина подобного эффекта не вызывает. При больших же дозах морфина (3 мг/кг) лейцин-энкефалин не оказывал влияния, а метионин-энкефалин даже уменьшал морфинную анальгезию [Lee N. M. et al., 1980]. Все это указывает на различия действия морфина и эндорфина, с одной стороны, и энкефалинов — с другой.

Влияние морфина и опиоидных пептидов на проведение ноцицептивной импульсации

В результате проведенных исследований было установлено, что морфин и морфиноподобные вещества угнетают проведение ноцицептивной импульсации, начиная уже с периферических ноцицепторов (хемоноцицепторов). Так, показано, что морфин вызывает уменьшение содержания брадикинина в перфузате кожи [Inoki R. et al., 1978], а также в пульпе зуба [Inoki R. et al., 1973] при их ноцицептивном раздражении. Выявлено, что опиоиды блокируют действие про-

стагландинов и это приводит к уменьшению выделения нейротрансмиттера ноцицептивной импульсации [Ehrenpreis S., 1978]. В свою очередь искусственное введение крысам E_1 , E_2 и $F_{2\alpha}$ простагландинов ослабляет анальгезию, вызванную энкефалинами и морфином [Закусов В. В. и др., 1981], что свидетельствует об их реципрокности. Взаимодействие простагландинов и опиоидов оказалось весьма специфичным, так как простагландины не реверсировали блокаду сокращения мышцы, вызванную введением катехоламинов, атропина, фенотиазина, антигистамина [Ehrenpreis S., 1978].

На уровне заднего корешка спинного мозга морфин вызывает деполяризацию первичных афферентных волокон и, следовательно, увеличение пресинаптического торможения на уровне нейронов второго порядка кожных и висцеральных афферентов [Repkin A. et al., 1974; Calvillo D. et al., 1976]. Опиоидные пептиды также вызывают гиперполяризацию в заднем корешке и тем самым уменьшение возбудимости волокон [Evans R., Hill R., 1977]. Примечательно, что субнарколотические дозы пентобарбитона (10 мг/кг) вызывали налоксонозависимое увеличение порога антидромной стимуляции С-волокон, но не A_Δ -волокон [Zieglgansberger W., Tulloch I., 1979].

На уровне первой релейной станции передачи болевой импульсации — нейронов заднего рога спинного мозга — морфин вызывал усиление фоновой активности нейронов студенистого вещества (в дозах, вызывающих обезболивание), что приводило к уменьшению тормозных воздействий на эти нейроны с тонких (ноцицептивных) волокон и к усилению механизма пресинаптического ограничения активации нейронов, расположенных в более глубоких слоях. В то же время морфин, промедол, фентанил уже в малых дозах угнетали фоновую активность нейронов V—VI слоев Рекседа заднего рога спинного мозга. При этом ответные реакции этих нейронов при возбуждении низкопороговых афферентов (тактильные стимулы) не изменялись, но наблюдалось дозозависимое угнетение ответов на электростимуляцию высокопороговых афферентов и ноцицептивное раздражение кожи [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976]. Показано также, что угнетение активности нейронов заднего рога спинного мозга, вы-

званное
стимул
форети
веществ
ет на
структу

Угн

рога сп
[Вальд
1979; В
клеток
ствие с
1978, 19
[Yaksh

Вве

человек
внутри
1979],
локсоно
оценива
этом со
жение

Как

редачи
него ро
ляется
ющего
Наибол
торов, т
I и II с
во Р, т
der S. I
уменьш
области
о преим
но в н
уменьш
[La-Mo
их прес
ческое
ние. В т
личные
содержа
te C. et

званное системным введением морфина, в ответ на стимуляцию С-волокон полностью купируется электрофоретическим подведением налоксона в студенистое вещество [Johnson S., Duggah A., 1981], что указывает на опосредование эффекта морфина через эту структуру.

Угнетающий эффект морфина на нейроны заднего рога спинного мозга отмечен у спинальных животных [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976; Duggah A., 1979; Besson J., Bars D., 1979] и в культуре тканевых клеток [Crain M. et al., 1977], причем аналогичное действие оказывает метионин-энкефалин [Sastry B. R., 1978, 1979] и β -эндорфин, что купируется налоксоном [Yaksh T. D., 1979].

Введение морфина непосредственно в спинной мозг человека вызывает более сильное обезболивание, чем внутривенная его инъекция [Ventafridda V. et al., 1979], а у животных приводит к дозозависимому и налоксонозависимому увеличению порогов ноцицепции, оцениваемых по tail-flick- и hot plate-тестам, но при этом сохраняются реакции на ноцицептивное раздражение головы [Yaksh T. D., 1979].

Как указано выше, существенным механизмом передачи болевой импульсации на уровне нейронов заднего рога спинного мозга и тригеминального ядра является выделение вещества Р — модулятора, усиливающего возбуждение ноцицептивных интернейронов. Наиболее высокие концентрации как опиатных рецепторов, так и энкефалиновых нейронов наблюдаются в I и II слоях Рекседа. Терминали, содержащие вещество Р, также концентрируются в этой области [Snyder S. H., 1980]. Дорсальная ризотомия вызывает уменьшение, но не исчезновение вещества Р в данной области [Barber R. et al., 1979], что свидетельствует о преимущественном распределении вещества Р именно в нервных терминалях. Дорсальная ризотомия уменьшала на 50% количество опиатных рецепторов [La-Motte C. et al., 1976], поэтому можно предполагать их пресинаптическое (на терминалях) и постсинаптическое (на переключаательных нейронах) расположение. В то же время дорсальная ризотомия, как и различные транссекции спинного мозга, не уменьшала содержания энкефалинов в данной области [La-Motte C. et al., 1976], что подтверждает их автономность.

Аналогичное переплетение терминалей, содержащих вещество Р, имеющих периферическое происхождение, и энкефалиновых волокон центрального происхождения показано также на уровне студенистого вещества ядра тройничного нерва спинального тракта [Куелло А. К., 1981].

Как было показано выше, вещество Р вызывает возбуждение нейронов IV—V слоев Рекседа заднего рога спинного мозга [Henry J. L., 1976], тогда как электрофоретическое подведение энкефалина к нейронам II слоя у кошек, наоборот, ведет к уменьшению ответов нейронов IV—V слоев на ноцицептивные стимулы [Duggahn A. W., 1979]. Установлено, что в культуре ткани синаптическая трансмиссия непосредственно между узлом заднего корешка и спинальным нейроном тормозилась локальной аппликацией эторфина [Mac Donald R., Nelson P. G., 1978].

Как показали опыты Т. М. Jessell, М. Yamamoto (1982), морфин в дозах, вызывающих анальгезию у кошек, приводил к исчезновению эффекта увеличения выделения вещества Р в спинном мозге при электро-раздражении седалищного нерва, что купировалось налоксоном, а введение алгезирующего вещества — капсаицина, наоборот, усиливало выделение вещества Р. Морфин и энкефалин также уменьшали выделение вещества Р, вызванное K^+ из синаптосомы тригеминального студенистого вещества и сенсорных нейронов в культуре ткани за счет угнетения тока ионов Ca^{2+} во внутрь клетки. Указанный механизм, вероятно, лежит в основе активации аксоаксональных синапсов, т. е. пресинаптического торможения, но не является специфичным только для опиоидных пептидов, так как проявляется и при действии других веществ: серотонина, норадреналина, соматостатина. Однако при действии других веществ (глутамата, ацетилхолина, брадикинина, нейротензина, вещества Р и тиротропин-рилизинг-гормона) данный механизм не проявляется [Levy R. A., 1980]. Результаты этих опытов свидетельствуют о том, что морфин и опиоидные пептиды действуют пресинаптически на выделение вещества Р из первичных терминалей и тем самым могут тормозить проведение ноцицептивной импульсации.

Наряду с этим были обнаружены и определенные различия влияния морфина и энкефалинов на механиз-

мы трансмиссии импульсации. Так, морфин увеличивал уровень ГАБА — известного тормозного медиатора, тогда как деполяризующее действие ГАБА не изменялось под действием энкефалинов [Iggo A., Mookha S., 1982]. Кроме того, было показано, что микроэлектрофоретическое подведение вещества Р к нейронам заднего рога спинного мозга вызывало их активацию, что налоксонозависимо блокировалось энкефалином [Zieglgansberger W., Tulloch I., 1979], но микроэлектрофоретическое или системное введение морфина не изменяло реакции нейронов на вещество Р [Piersey M. et al., 1980]. Поскольку морфин уменьшает выделение вещества Р из терминалей [Jessel T. M., Iversen L., 1977], то отсутствие его тормозного эффекта на результат действия вещества Р указывает на преимущественно пресинаптическое действие морфина. В то же время энкефалин уменьшает и выделение вещества Р из терминалей [Mudge A. et al., 1979] и угнетает активность нейронов на подведение этого вещества [Zieglgansberger W., Tulloch I., 1979], что свидетельствует о его пре- и постсинаптическом действии. Это подтверждается морфологическими исследованиями энкефалиновых клеток [Glazer E. J., Basbaum A. I., 1981].

Постсинаптическое действие вещества Р и энкефалина подтверждает также отсутствие изменений мембранного сопротивления и мембранного потенциала при микроэлектрофоретическом подведении этих веществ [Zieglgansberger W., Tulloch I., 1979]. Характерно, что системное введение морфина вызывает уменьшение реакций нейронов VI слоя Рекседа заднего рога спинного мозга на ноцицептивный, но не на сенсорный стимул [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976; Piersey M. et al., 1980]. Данный эффект наблюдается и у спинальных животных [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976], что исключает его центральный механизм, тогда как энкефалин блокирует реакции на оба рода стимулов, в том числе и на вещество Р [Zieglgansberger W., Tulloch I., 1979]. Это также свидетельствует в пользу преимущественно пресинаптического действия морфина и пре- и постсинаптического действия энкефалинов. В связи с этим предположением следует повторить, что дорсальная ризотомия уменьшала лишь на 50% содержание опиятных рецеп-

торов [La-Motte C. et al., 1976], поэтому можно считать, что остальные 50% локализируются не на афферентных терминалях, а на постсинаптических нейронах.

Необходимо отметить, что в спинном мозге эндорфины отсутствуют, а содержание энкефалинов не меняется при различных его перерезках [Snyder S. H., 1980]. Это указывает на центральный или гуморальный механизм действия морфина и эндорфина, тогда как энкефалиновый механизм может быть локальным для контроля ноцицептивной и, по-видимому, сенсорной импульсации на уровне первой релейной станции спинного мозга.

В большинстве структур ЦНС имеется переплетение нейронов и терминалей, содержащих вещество Р и метэнкефалин, и изменения их концентрации одинаковы, например, при болезни Гентингтона [Emson P. et al., 1980]. Это указывает на определенные взаимоотношения между этими веществами и на других уровнях головного мозга. Вещество Р возбуждает большинство нейронов синего пятна, тогда как метионин-энкефалин оказывает обратное действие [Guyenet P., Aghajanian G. K., 1977]. На уровне преоптического поля гипоталамуса вещество Р активирует его нейроны [Mayer M. L., McLeod N., 1979], тогда как β -эндорфин вызывает угнетение активности большинства нейронов преоптической области [Бабичев В. Н., Игнатов В. Я., 1980]. Однако те взаимоотношения между энкефалинами и веществом Р, которые установлены для нейронов заднего рога спинного мозга, не определены для других структур, за исключением ядра спинномозгового пути тройничного нерва [Куелло А. К., 1981].

На уровне гигантоклеточного ретикулярного ядра электрофоретическое подведение вещества Р вызывало лишь слабую активацию и не изменяло эффекты ноцицептивной стимуляции, тогда как морфин и метионин-энкефалин угнетали спонтанную и вызванную активность нейронов данного ядра [Haigler H., Spring D., 1980].

В то же время установлено, что эндогенные опиоиды и морфин оказывают угнетающее действие на активность нейронов других переключательных ядер ноцицептивной импульсации, хотя при этом не изучалось

их взаимодействие с веществом Р. Так, на уровне nucl. caudalis тройничного нерва около 60% нейронов, отвечавших на ноцицептивную стимуляцию, угнетались при системном введении морфина и фентанила, что купировалось налоксоном [Ayliffe S. J., Hill R. G., 1979], причем нейроны этого ядра оказались более чувствительными к β -эндорфину, чем к морфину [Kigaiashi Y. et al., 1980]. Как показали опыты В. В. Яснецова и В. А. Правдивцева (1982), микроэлектрофоретическое подведение к нейронам гигантоклеточного ядра ретикулярной формации морфина вызывало торможение спонтанной активности у 9 (50%) из 18 исследованных нейронов, а ее активацию — лишь 1 нейрона; подведение β -эндорфина тормозило спонтанную активность соответственно у 16 (53,3%) и активировало у 2 (6,7%) из 30 нейронов, метионин- и лейцин-энкефалина также у 16 (53,8%) и у 2 (6,7%), причем наблюдались однонаправленные изменения активности нейронов на подводимые опиоидные пептиды. В то же время микроэлектрофоретическое подведение налоксона купировало лишь тормозные эффекты опиоидных пептидов и не влияло на активационные, что свидетельствует о неспецифичности последних.

У подопытных животных во всех исследованных нейронах гигантоклеточного ядра электрораздражение седалищного нерва вызывало учащение спайковой активности, а микроэлектрофоретическое подведение указанных опиоидных пептидов и морфина вызывало налоксонозависимое угнетение данной активационной реакции (рис. 3). Следовательно, опиоидные пептиды блокируют проведение ноцицептивной импульсации на уровне данной релейной станции.

Микроэлектрофоретическое подведение морфина вызывало торможение спонтанной и вызванной в ответ на электрораздражение седалищного нерва активности на уровне ретикулярной формации среднего мозга у 13 (48,1%) нейронов из 27 и активацию у 2 (7,4%), подведение β -эндорфина соответственно у 30 (53,3%) и у 4 (7,4%) из 5 исследуемых нейронов, γ -эндорфина — у 13 (48,1%) и у 2 (7,4%) из 27 нейронов, метионин- и лейцин-энкефалина — у 30 (53,6%) и у 4 (7,1%) нейронов из 56 данной структуры. Все тормозные эффекты опиоидных пептидов и морфина купировались налоксоном, тогда как активационные реакции сохра-

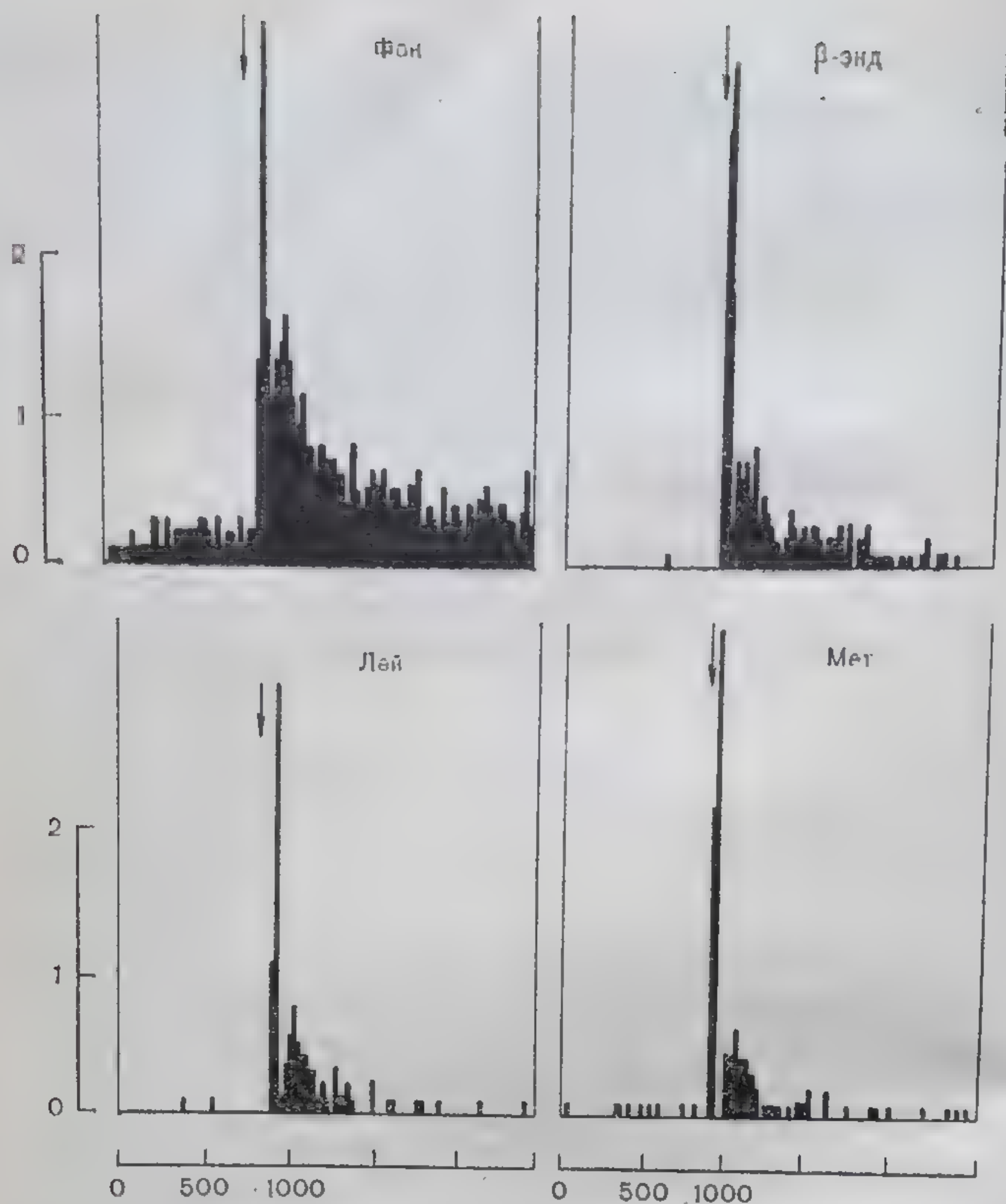


Рис. 3. Влияние микроэлектрофореза опиоидных пептидов на вызванную активность нейронов гигантоклеточного ретикулярного ядра кролика в ответ на электрораздражение седалищного нерва (постстимульная гистограмма, $n=25$).

Мет — метионин-энкефалин; Лей — лейцин-энкефалин; β -энд — β -эндорфин. Ширина бина — 25 мс. Стрелкой обозначен момент раздражения. По оси абсцисс — время в миллисекундах, по оси ординат — количество импульсов за 25 мс. Сила форетического тока — 50 нА.

иялись, что свидетельствует об их неспецифичности. Следует отметить, что опиоидные пептиды у части нейронов ретикулярной формации угнетали и ранние и поздние компоненты активационной реакции их в ответ на ноцицептивное электрораздражение седалищного нерва, а у другой части нейронов угнетались только ее поздние компоненты (рис. 4).



Рис. 4. Влияние микроэлектрофореза опиоидных пептидов на вызванную активность нейронов гигантоклеточного ретикулярного ядра кролика в ответ на электрораздражение седалищного нерва (постстимульная гистограмма, $n=25$).

Мет — метионин-энкефалин; Лей — лейцин-энкефалин; β -энд — β -эндорфин. Ширина бина — 25 мс. Стрелкой обозначен момент раздражения. По оси абсцисс — время в миллисекундах, по оси ординат — количество импульсов за 25 мс. Сила форетического тока — 50 нА.

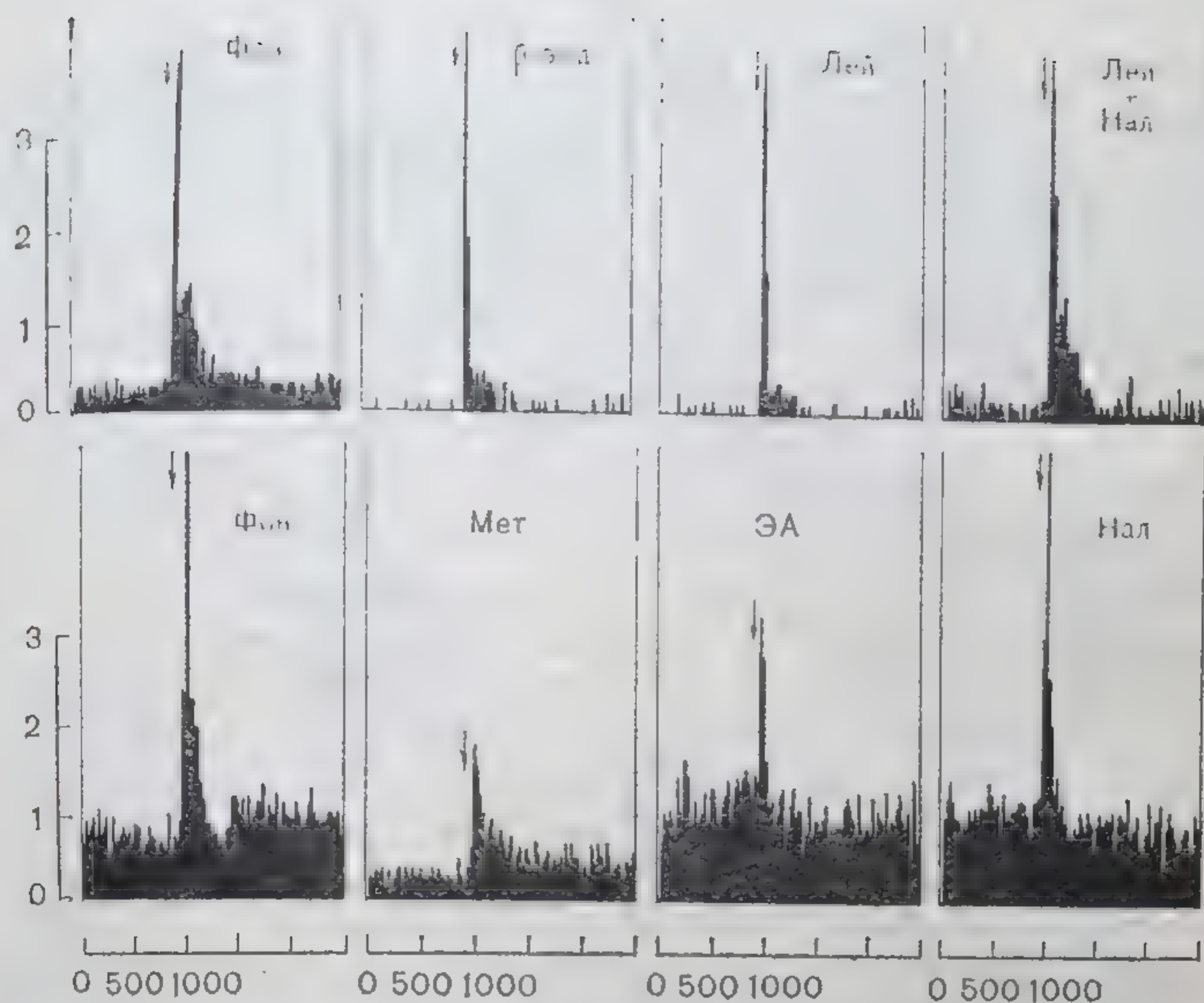


Рис. 4. Влияние микроэлектрофореза опиоидных пептидов на вызванную активность нейрона ретикулярной формации среднего мозга в ответ на электрораздражение седалищного нерва у кролика (постстимульная гистограмма, $n=20$).

Нал-налоксон; ЭА — эффект 25-минутной электроакупунктурной стимуляции. Остальные обозначения те же, что на рис. 3.

Микроэлектрофоретическое подведение метионин-энкефалина также вызывало уменьшение спонтанной и вызванной активности нейронов таламуса, причем подведение налоксона купировало эффект энкефалина у всех нейронов [Hill R. G. et al., 1976]. Аналогичное действие оказывает микроэлектрофоретическое подведение к нейронам парафасцикулярного комплекса ядер таламуса фентанила [Кравцов А. Н., 1976]. Системное введение морфина вызывает угнетение активности нейронов также центрального латерального, вентрального латерального и соседних с ними полей ядер таламуса в ответ на ноцицептивную стимуляцию, в том числе на введение брадикинина, тогда как ответные реакции на ненотицептивные раздражители сохранялись, а налоксон купировал эффекты морфина [Nakahama H. et al., 1981].

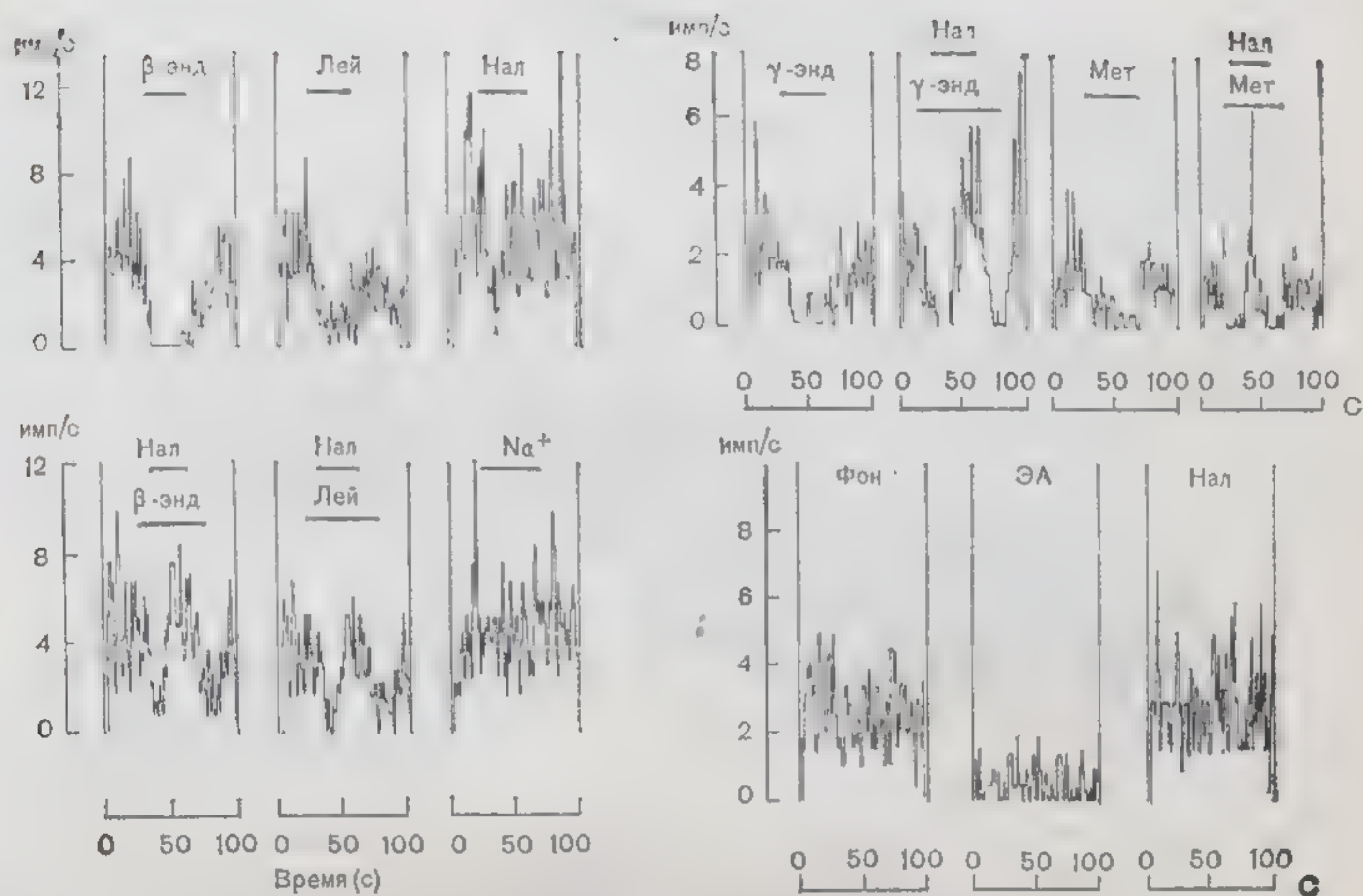


Рис. 5. Влияние микроэлектрофореза опиоидных пептидов на спонтанную активность нейронов сенсомоторной области коры кролика.

Горизонтальная черта — момент микроэлектрофореза вещества; γ -энд — γ -эндорфин. Остальные обозначения те же, что на рис. 3, 4.

локон, угнетают спонтанную и вызванную активность нейронов в ответ на ноцицептивную импульсацию, а у людей формируют состояние анальгезии. При этом угнетается выделение вещества Р — модулятора болевого возбуждения. Можно предположить, что морфин и эндорфины оказывают преимущественно пресинаптическое, а энкефалины как пре-, так и постсинаптическое действие на переключательные нейроны заднего рога спинного мозга. Угнетающее действие морфина и опиоидов прослеживается и на всех других уровнях переключения ноцицептивной импульсации: гиганто-клеточного ядра, ретикулярной формации, таламуса, коры больших полушарий.

Влияние морфина и опиоидных пептидов на антиноцицептивную систему

В 1951 г. было показано, что перерезка спинного мозга уменьшает анальгезию, вызванную системным введением наркотических веществ [Irwin S. et al., 1951]. Кроме того, введение малых доз морфина только в

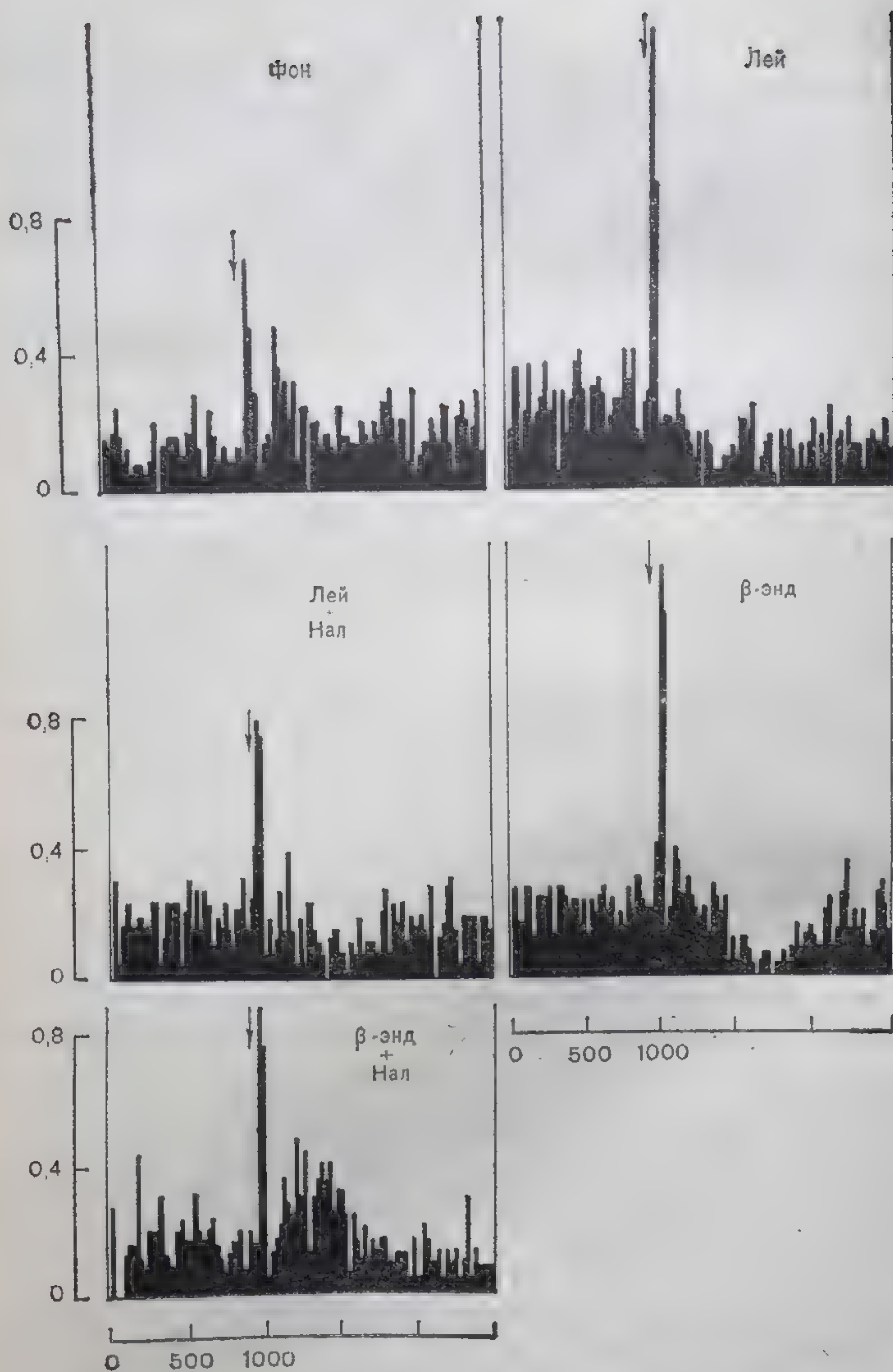


Рис. 6. Влияние микроэлектрофореза опиоидных пептидов на вызванную активность нейронов сенсомоторной области коры кролика в ответ на электрораздражение седалищного нерва (постстимульная гистограмма, $n=20$). Обозначения те же, что на рис. 3, 4.

субарахноидальное пространство спинного мозга или только в боковые желудочки мозга не вызывает состояние анальгезии, но одновременное введение препарата в обе области приводит к отчетливому снижению болевой чувствительности [Yaksh T. L., 1979]. Это свидетельствует об интегративном механизме спинального и супраспинального уровней действия морфина на болевую чувствительность.

При введении морфина в целый ряд структур головного мозга также наблюдается отчетливое снижение болевой чувствительности, причем эти области не являются станциями переключения ноцицептивной импульсации, и введение в эти же точки новокаина не вызывает анальгезии [Fields H., Basbaum A., 1979].

Наиболее выраженный анальгезирующий эффект морфина наблюдается при его введении в ЦСОВ, латеральную область ретикулярной формации, несколько меньший — при роstralном введении вплоть до переднего отдела гипоталамуса и преоптической области, а при более каудальном введении болевая чувствительность даже усиливалась [Yaksh T. L., Ruda T., 1978]. Данный центральный эффект морфина был выявлен у мышей, крыс, кроликов, кошек и приматов [Yaksh T. L., 1979]. Характерно, что введение других фармакологических веществ (адреналина, норадреналина, дофамина, серотонина, галоперидола, фенobarбитала, аминазина, ареколина) в морфиночувствительные точки указанных выше структур головного мозга не вызывало анальгезии, что может указывать на специфичность для такой анальгезии опиоидного механизма [Yaksh T. L., Ruda T., 1978].

Как уже отмечалось выше, не только введение морфина, но электростимуляция данных структур и особенно ЦСОВ вызывает состояние анальгезии. О связи такой стимуляционной анальгезии с опиоидным механизмом свидетельствует тот факт, что при электрораздражении ЦСОВ наблюдалось 2—7-кратное увеличение содержания β -эндорфина в спинномозговой жидкости у людей [Nosobuchi I. et al., 1979] и достоверное уменьшение содержания эндогенных опиоидных пептидов в головном мозге [Акил Х. и др., 1981]. Введение специфического антагониста опиоидных пептидов — налоксона — вызывало исчезновение анальгезии при электростимуляции данной структуры [Terenius L.,

1979]. Позднее было установлено, что электрораздражение только дорсальной части ЦСОВ вызывает анальгезию, блокируемую налоксоном, тогда как анальгезия, возникающая при электростимуляции вентральной части данной структуры, блокируется не налоксоном, а антагонистом серотонина [Takeshige Ch. et al., 1980]. С другой стороны, введение налоксона в область ЦСОВ блокирует анальгезию, вызванную системным применением морфина [Mayer D. J., 1979], что может свидетельствовать о связи центрального действия морфина с активацией данной антиноцицептивной структуры. Действительно, при введении морфина наблюдается налоксонозависимое усиление мультинейронной активности в 18 из 19 точек ЦСОВ, дающих при электростимуляции феномен анальгезии [Urca G., Nahin R., 1978], и только отдельные нейроны тормозят свою активность [Sherman J. E., Liebeskind J. C., 1980].

Установлено, что анальгезирующие эффекты системного введения морфина уменьшаются при разрушении дорсальной части ЦСОВ, перегородки, срединного центра таламуса, дорсального гиппокампа и гипоталамуса [Takeshige C. et al., 1981], а также при перерезке дорсолатерального канатика спинного мозга [Mayer D. J., Price D. D., 1976]. Однако, как показали морфологические исследования пероксидазным методом, в дорсолатеральном канатике проходят волокна от солитарных ядер, вентромедиальной части медулярной ретикулярной формации, контралатеральной части ретикулярной формации моста, синего пятна, большого ядра шва, гигантоклеточного поля ретикулярной формации, красного ядра, тригеминального ядра и очень мало волокон идет от зоны ЦСОВ [Fields H., Basbaum A., 1979]. Это указывает на то, что анальгезирующие эффекты активации данной структуры и центрального действия морфина на нейроны спинного мозга могут опосредоваться и через другие морфологические образования.

Учитывая, что при электрораздражении ЦСОВ у людей наблюдалось увеличение содержания эндорфинов и АКТГ в III желудочке мозга, Nosobuchi Y. и соавт. (1979) высказывают предположение, что при данной электростимуляции может быть антидромная активация β -эндорфиновых волокон гипоталамуса и ортодромная активация через ростральную проекцион-

ную систему с последующим выделением β -эндорфина в желудочки мозга. Действительно, были показаны реципрокные связи между ЦСОВ и лимбической системой [Browder S. et al., 1977], в частности с медиальными структурами гипоталамуса: аркуатным, вентромедиальным, пара- и перивентрикулярными ядрами и передним отделом [Krieger M. et al., 1979; Pittman Q. et al., 1979]. Некоторые из этих волокон показывают иммунореактивность для пептидов [Swanson L. W., 1977, 1978].

Выше уже было указано, что в гипоталамусе сосредоточены как эндорфинергические, так и энкефалинергические тела клеток и волокна. Установлено, что от паравентрикулярных ядер, латерального поля и дорсомедиальных ядер гипоталамуса идут эфферентные ипсилатеральные пути в заднем и латеральном канатиках спинного мозга к грудным и поясничным сегментам I, IV, V, VI и VIII слоев Рекседа нейронов заднего рога спинного мозга [Totoki J. et al., 1979; Rapisarde C., Simonelli Y., 1981]. Это в конечном счете определяет связи гипоталамуса с первой и конечной релейными станциями ноцицептивной импульсации, с последней из которых гипоталамус связан диффузными эндорфиновыми проекциями [Watson S. J. et al., 1977]. Все эти данные указывают на то, что опиоидные структуры гипоталамуса могут принимать участие в механизмах анальгезии, которая возникает и при электрораздражении ЦСОВ, и при системном введении морфина.

Еще в 1963 г. было показано, что анальгезия при системном введении морфина у кроликов блокируется введением его антагониста — налорфина — в перивентрикулярные области III желудочка, но сохраняется при его введении в ретикулярную формацию, латеральный таламус и перегородку [Tsou Kong, 1963]. В опытах, проведенных в нашей лаборатории [Дьячкова Г. И., Калюжный Л. В., 1983], было установлено, что морфин (2,5 мг/кг) при системном введении кроликам увеличивал вдвое латентный период по tail-flick-тесту и снижал на 50% амплитуду вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель. Введение же 100 мкг налорфина в паравентрикулярную область гипоталамуса приводило че-

рез 10 мин к восстановлению на 50—60% исходных значений указанных выше поведенческих и электрофизиологических показателей болевой чувствительности, тогда как введение налорфина в область ЦСОВ и ядер шва вызывало хотя и аналогичный, но более слабый эффект с латентным периодом в 20—30 мин. Таким образом, при системном введении морфин оказывает не только периферическое местное действие на ноцицептивную проводящую систему, но, по-видимому, основное его влияние — это центральный эффект, активирующее воздействие на ЦСОВ и опиоидные структуры гипоталамуса.

Выявлено также, что активация паравентрикулярных структур гипоталамуса вызывает снижение болевой чувствительности. Впервые в опытах Ю. Д. Игнатова [1976], проведенных на кошках, было обнаружено, что электростимуляция паравентрикулярных и дорсомедиальных ядер гипоталамуса, а также его передней области, не вызывающая заметных изменений общего поведения животных, приводила к угнетению ответных поведенческих и вегетативных реакций на ноцицептивное механическое сдавление хвоста или кожи различных участков тела. В 1978 г. у двух животных (крысы) были описаны анальгезирующие эффекты электростимуляции дорсомедиальных ядер гипоталамуса [Rhodes L., Liebeskind J. C., 1978], определяемые также по поведенческим тестам. Примечательно, что и у людей с хроническими болевыми синдромами при различных видах карцином электрораздражение паравентрикулярных структур гипоталамуса приводило в 70% случаев к достоверному уменьшению болей на период от 2 до 12 мес [Fairman D., 1976; Mazars G. et al., 1979]. В наших опытах [Голанов Е. В., Калюжный Л. В., 1978], проведенных на кроликах, также было установлено, что электростимуляция дорсомедиальных ядер гипоталамуса вызывает анальгезирующий эффект, определяемый как по поведенческим, так и по электрофизиологическим показателям.

Так, было установлено, что электрораздражение дорсомедиальных ядер гипоталамуса (600—800 мкА) вызывало увеличение латентного периода по tail-flick-тесту с $13,3 \pm 0,4$ с до такой величины, что данная двигательная защитная реакция не проявлялась на термальный ноцицептивный раздражитель, действующий

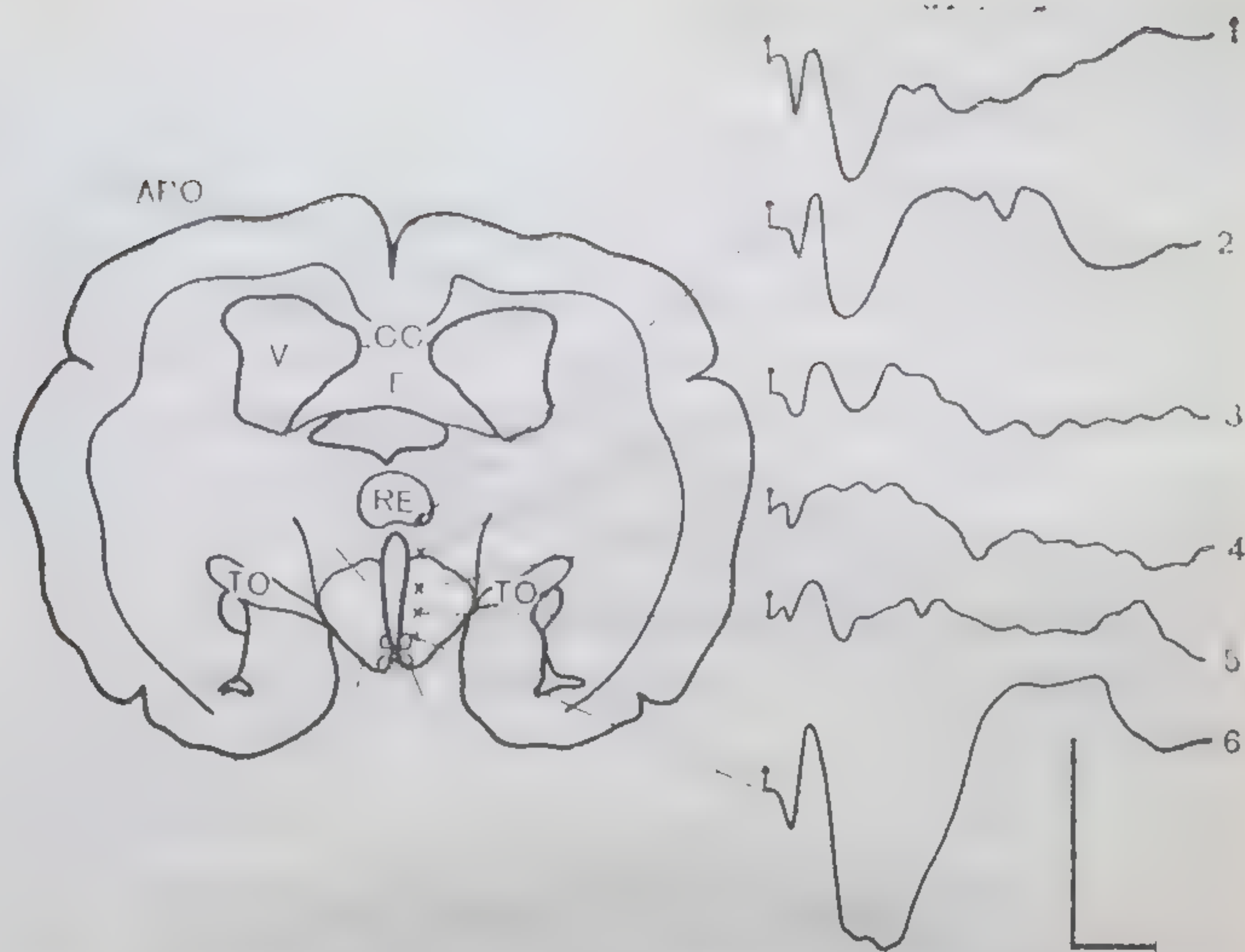


Рис. 7. Изменения ВП ($n=10$) парафасцикулярного комплекса ядер таламуса кролика в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель (1) при стимуляции точек дорсомедиального (2—5) и вентромедиального (6) гипоталамуса. Калибровка: 50 мс, 50 мкВ. Слева — схема среза мозга [по Sawyer, 1954].

ший в течение 60 с. Это свидетельствует о возникновении 100% анальгезии по формуле Н. Акил и соавт. (1975). Данный эффект наблюдался 3—10 мин после начала стимуляции и исчезал через 4—6 мин после ее выключения. Следует отметить, что стимуляция дорсомедиальных ядер гипоталамуса в условиях свободного передвижения животных не вызывала каких-либо заметных изменений их поведения.

Электростимуляция дорсомедиальных ядер гипоталамуса у кроликов приводила и к уменьшению (вплоть до полного подавления) ВП парафасцикулярного комплекса ядер таламуса в ответ на ноцицептивное электрокожное раздражение, что особенно четко проявлялось при электростимуляции середины данного ядра (рис. 7). Как показали последующие опыты М. А. Кузнецовой [Дьячкова Г. И., Кузнецова М. А., 1983], этот эффект стимуляции блокировался системным введением 0,1 мг/кг налоксона. Характерно, что и по данным С. Takeshige и соавт. (1981), электростимуляция гипо-

таламуса у крыс, вызывающая состояние анальгезии, блокировалась системным введением налоксона, а у людей обезболивающий эффект стимуляции заднемедиальных отделов гипоталамуса сопровождался увеличением содержания β -эндорфина в желудочках мозга [Mayanagi Y., et al., 1982]. Это указывает на опиоидный механизм анальгезирующих эффектов электроstimуляции данной структуры гипоталамуса.

Аналогичное подавление вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры у кроликов при электростимуляции дорсомеднальных ядер гипоталамуса были получены в опытах, проведенных Г. В. Торговановой, причем не только в ответ на электрораздражение кожи, но и при сильном электрораздражении седалищного нерва. Исследования показали, что ноцицептивная электрокожная стимуляция и электрораздражение дорсомеднальных ядер гипоталамуса оказывают противоположное влияние на активность отдельных нейронов парафасцикулярного комплекса ядер таламуса, причем последняя даже перекрывает эффекты ноцицептивной стимуляции. Как показано на рис. 8, ноцицептивная стимуляция приводила к снижению спайковой активности демонстрируемого нейрона, тогда как одновременная с нею электростимуляция дорсомеднальных ядер гипоталамуса вызывала резкое увеличение спайковой активности, превышающей более чем в 2 раза частоту его спайковой спонтанной активности и в 5 раз частоту спайковой активности при ноцицептивной стимуляции. Это указывает на блокаду проведения ноцицептивной импульсации на уровне конечной станции ее переключения — нейронов таламуса, при активации дорсомеднальных ядер гипоталамуса.

По данным Ю. Д. Игнатова и Ю. Н. Васильева (1975), электростимуляция дорсомедиальных ядер гипоталамуса у кошек вызывает угнетение спонтанной и вызванной активности нейронов на ноцицептивный стимул и первой релейной станции ноцицептивной импульсации — IV—VI слоев Рекседа заднего рога спинного мозга, с которыми, как указано выше, паравентрикулярные структуры гипоталамуса связаны прямыми путями, идущими через задний и латеральный канатики спинного мозга [Totoki J. et al., 1979; Rapisarda C., Smonelli Y., 1981]. Эти пути не связывают

Рис. 8. Характеристики
тивности
фасцикул
са ядер
ка.

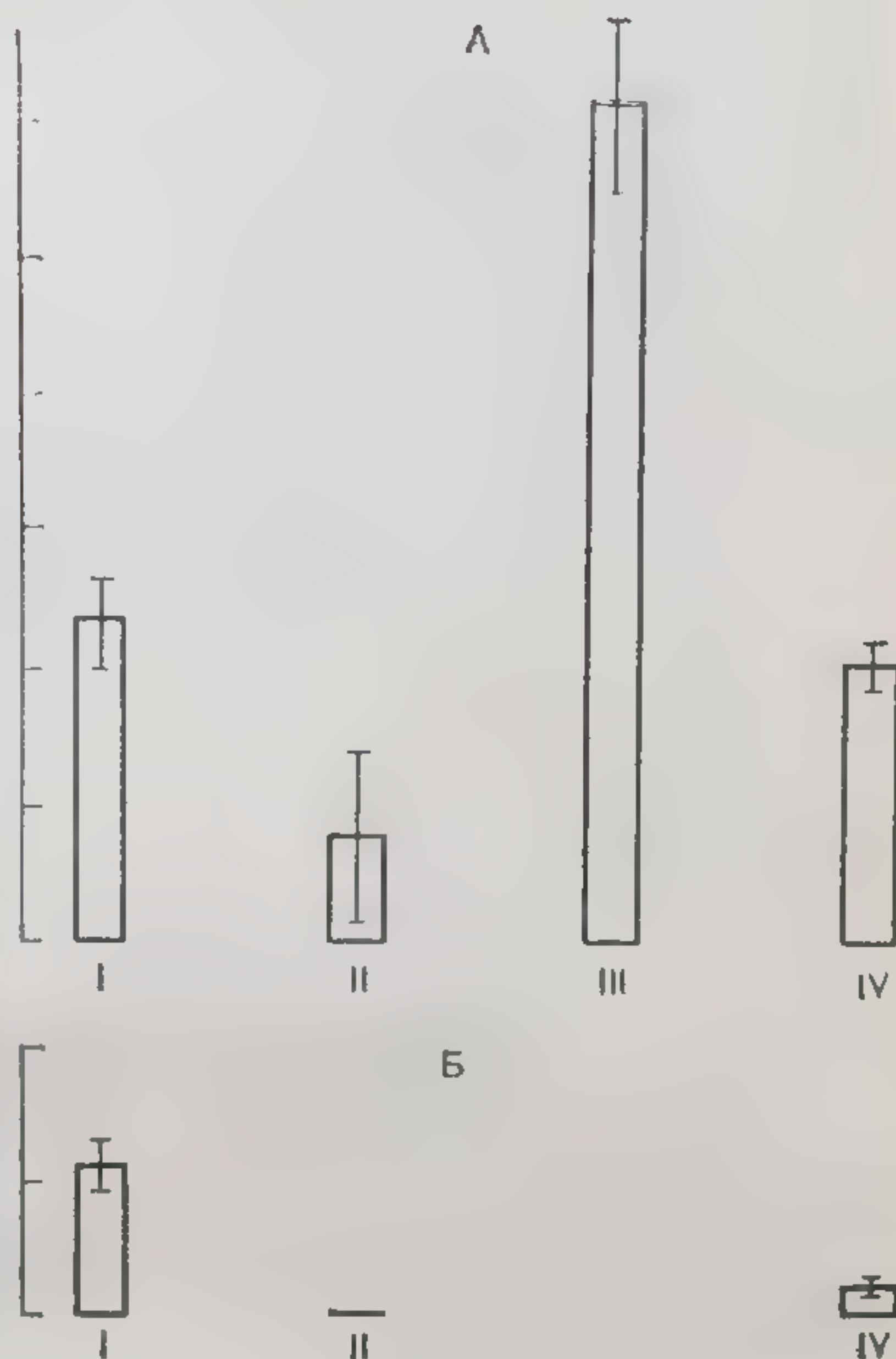
А — до, Б — после стимуляции дорсального гипоталамуса; I — первая активная реакция; II — вторая активная реакция; III — ингибитивного раздражения ритмический ингибитивного раздражения ритмической электрической стимуляцией; IV — степень послепотрясаемости; V — количество раздражений в секунду.

данные
ев задн
деннсто
ляет счи
ламуса
ется пос

Таки
поталам
пульсац
ции ее
ших по
перцепту
подтвер
тан D.,
состояни
ростиму
ламуc [У
системно
налорфни

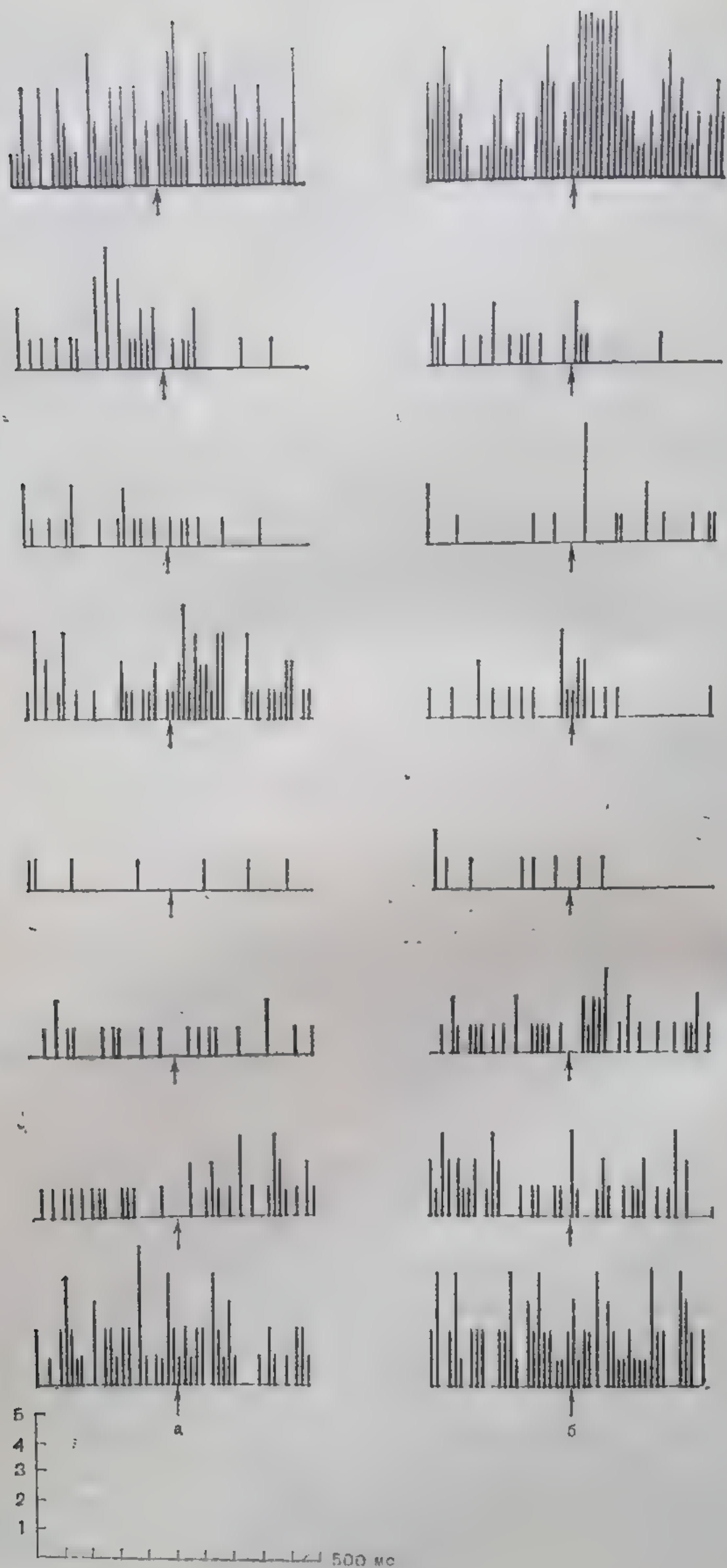
Рис. 8. Частотные характеристики импульсной активности нейрона парафасцикулярного комплекса ядер таламуса кролика.

А — до, Б — после разрушения дорсомедиальных ядер гипоталамуса: I — спонтанная активность; II — применение ритмического ноцицептивного электрокожного раздражителя; III — применение ритмического ноцицептивного электрокожного раздражения и одновременной электростимуляции дорсомедиального гипоталамуса; IV — спонтанная активность после окончания раздражений. По оси ординат — количество импульсов в секунду.



данные отделы гипоталамуса с нейронами II и III слоев заднего рога спинного мозга, т. е. нейронами студенистого вещества [Totoki J. et al., 1979]. Это позволяет считать, что тормозной механизм влияния гипоталамуса на нейроны заднего рога спинного мозга является постсинаптическим.

Таким образом, активация опиоидных структур гипоталамуса вызывает блокаду ноцицептивной импульсации на уровне как первой, так и конечной станции ее переключения, а также на уровне коры больших полушарий, что свидетельствует об угнетении перцептуального компонента болевой реакции, это подтверждают и клинические наблюдения [Fairman D., 1976]. Учитывая эти данные, а также то, что состояние анальгезии возникает не только при электростимуляции, но и при введении морфина в гипоталамус [Yaksh T. L., Ruda J., 1978], что анальгезия при системном введении морфина исчезает при введении налорфина в гипоталамус [Дьячкова Г. И. и др., 1983;



Tsou Ko
блокиру
ляции д
цова М.
думать,
активаци
структур
нию ана
пульсаци
В связи
рес пред
тивности
микроэле
энкефали

По д
(1981),
по их ре
стимулы
группа —
нейрона
гирующи
либо уча
ее угнете
щие раз
ный и не
шинство
цептивны
гировали

Как п
авт. (19
γ-эндорф
ные изме
торможен
фазическ
ление акт
ретическо
личение а

Рис. 9. Уср
ных реакци
цептивны
тели. По ос
количество
дражения.

Tsou Kong, 1963] и системное введение налоксона блокирует анальгезирующие эффекты электростимуляции дорсомедиальных ядер гипоталамуса [Кузнецова М. А., 1983; Takeshige C. et al., 1981], можно думать, что центральный эффект морфина связан с активацией опиоидных нейронов гипоталамических структур, возбуждение которых и приводит к состоянию анальгезии через блокаду ноцицептивной импульсации на основных станциях переключения. В связи с этим предположением определенный интерес представляют результаты опытов по изучению активности нейронов дорсомедиального гипоталамуса на микроэлектрофоретическое подведение эндорфина и энкефалина.

По данным Е. В. Голанова, Л. В. Калюжного (1981), нейроны дорсомедиальных ядер гипоталамуса по их реакциям на ноцицептивный и неноцицептивный стимулы можно разделить на три группы: 1) первая группа — ареактивные, которые из 51 исследованного нейрона составляли 17,6%; 2) вторая группа — реагирующие однотипной реакцией на оба раздражителя либо учащением спайковой активности (23,5%), либо ее угнетением (5,9%); 3) третья группа — реагирующие разнонаправленными реакциями на ноцицептивный и неноцицептивный стимулы (53%), причем большинство из них (52,9%) активировались на неноцицептивный раздражитель и тормозились или не реагировали на ноцицептивный (рис. 9).

Как показали исследования В. В. Яснецова и соавт. (1981), микроэлектрофоретическое подведение γ -эндорфина к нейронам вызывало разнонаправленные изменения их спонтанной активности: тоническое торможение (рис. 10, I) и возбуждение (рис. 10, II), фазические пики активации (рис. 10, III), резкое усиление активности после выключения микроэлектрофоретической подачи эндорфина (рис. 10, IV, VII), увеличение активности на включение и выключение мик-

←

Рис. 9. Усредненные ($n=10$) перистимульные гистограммы ответных реакций нейронов дорсомедиального гипоталамуса на неноцицептивный (а) и ноцицептивный (б) электрокожные раздражители. По оси абсцисс — время в миллисекундах, по оси ординат — количество импульсов в секунду. Стрелка — момент нанесения раздражения.

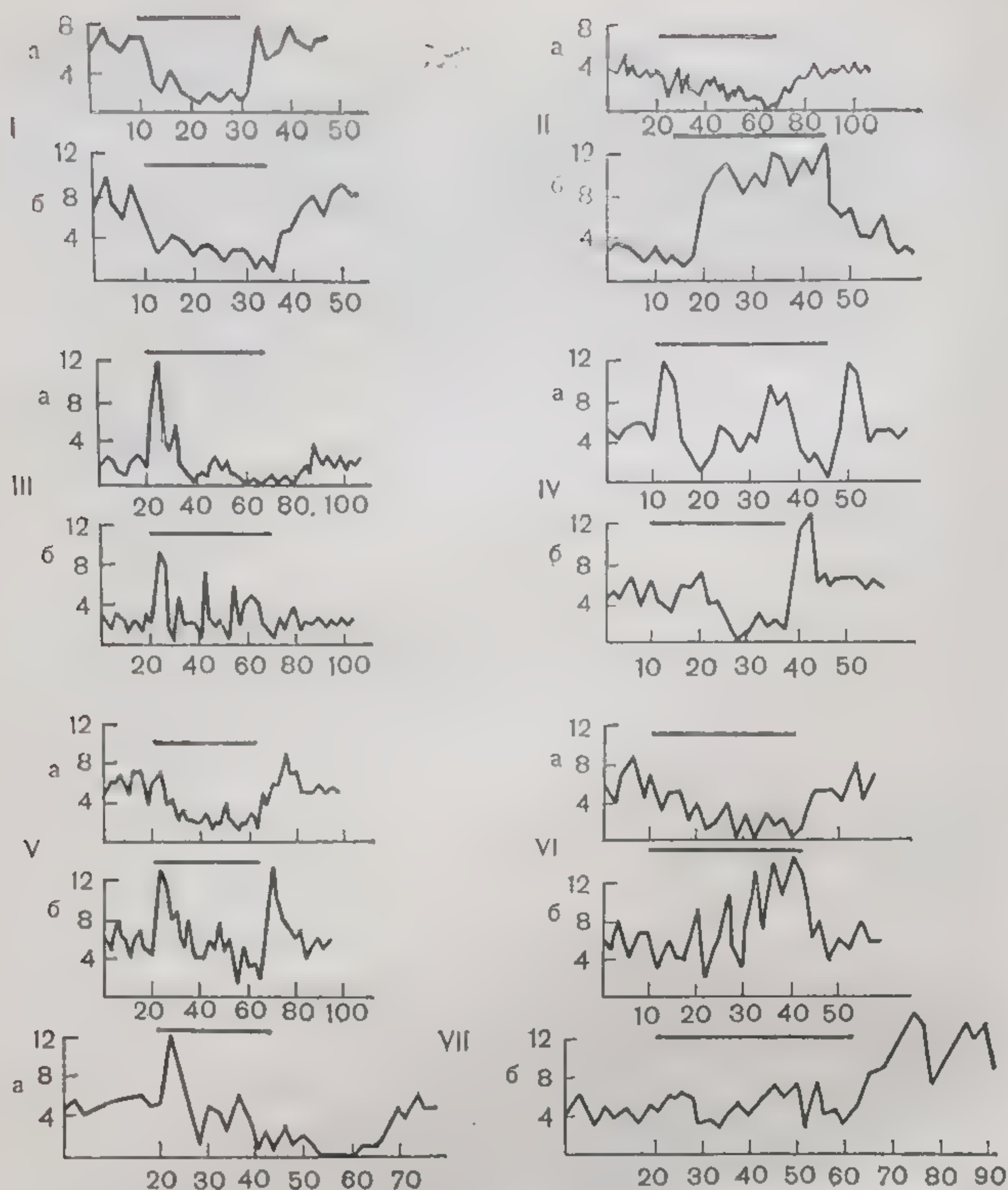


Рис. 10. Типы реакций нейронов (I—VII) дорсомедиального гипоталамуса в ответ на микроэлектрофорез метионинэнкефалина (а) и γ -эндорфина (б). По оси абсцисс — время в секундах, по оси ординат — количество импульсов в секунду. Горизонтальная черта — время микроэлектрофореза.

роэлектрофоретической подачи эндорфина (рис. 10, V), постепенное дробное повышение активности (рис. 10, VI), отсутствие реакции (см. рис. 33). В целом же у нейронов первой группы наблюдались либо реакции торможения активности, либо отсутствие реакции на микроэлектрофоретическое подведение эндорфина. У нейронов второй группы в 50% случаев отмечались тормозные и в 50% — активационные реакции. Наконец, у нейронов третьей группы были выявлены толь-

ко активным образом, дорфина, большого таламуса, структурно-функциональное, полностью подтверждающее.

Интересно, что у нейронов микроэлектродов [Яснецов] вызывало на оба с или торм их спонтанно нейроны дорфина ответов на активацию жителя, т сохранял нейроны тель как тивный с шие торм

Эти да рования с янием де ронов но нов анти

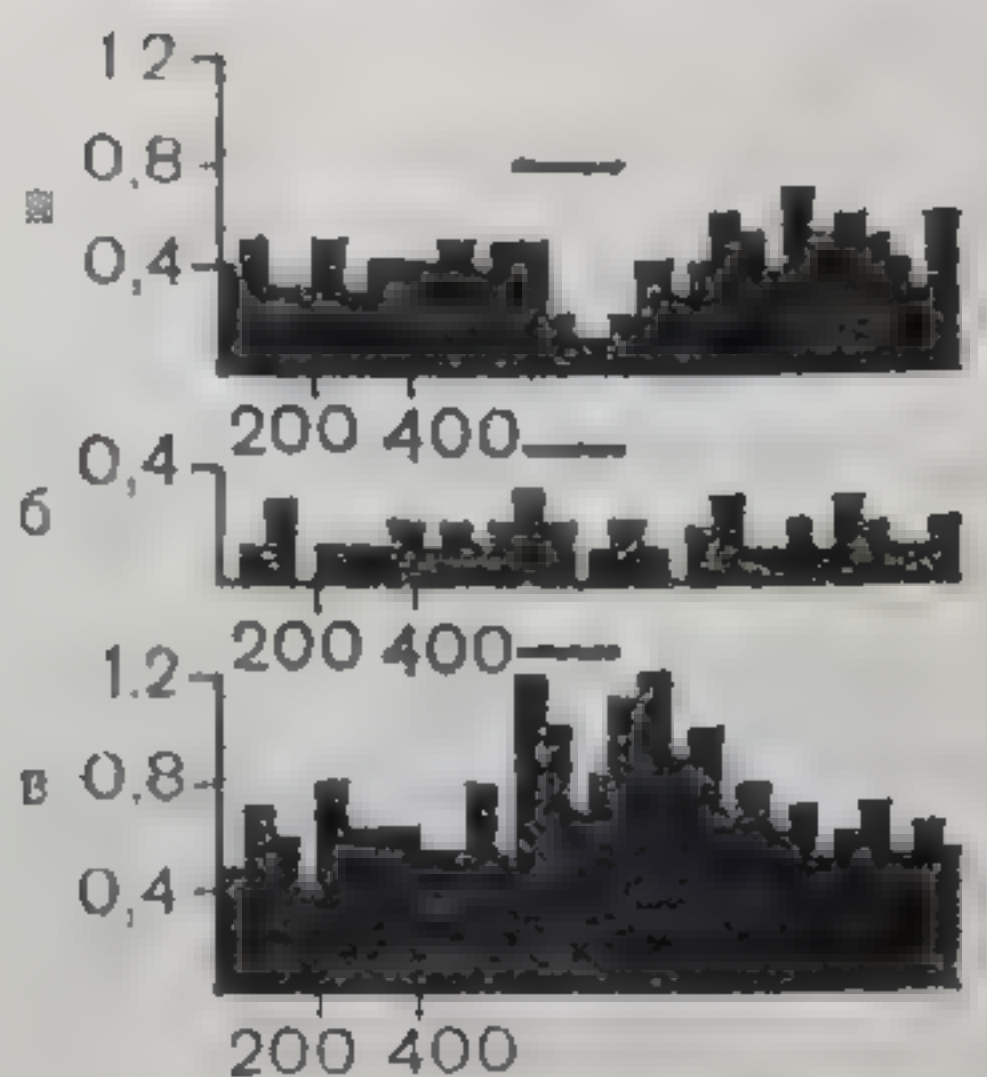
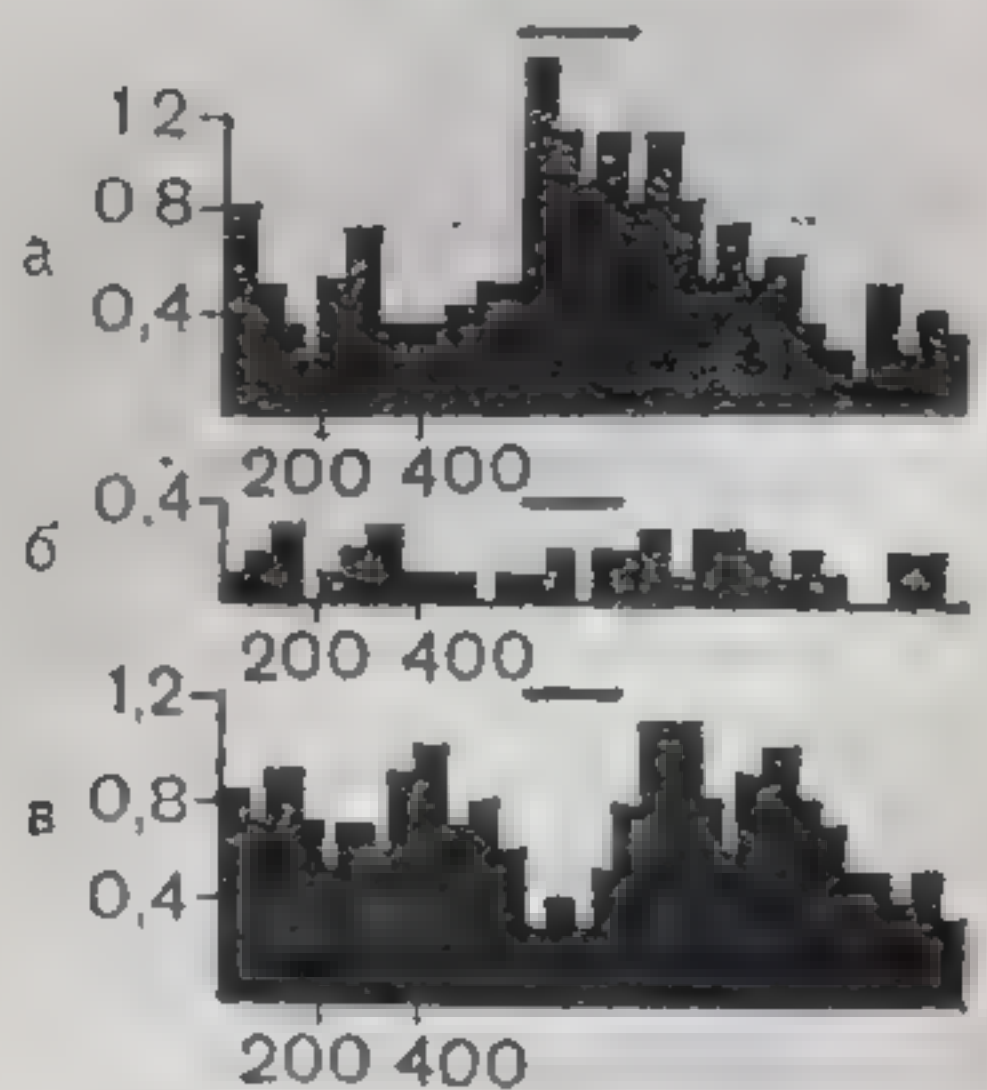
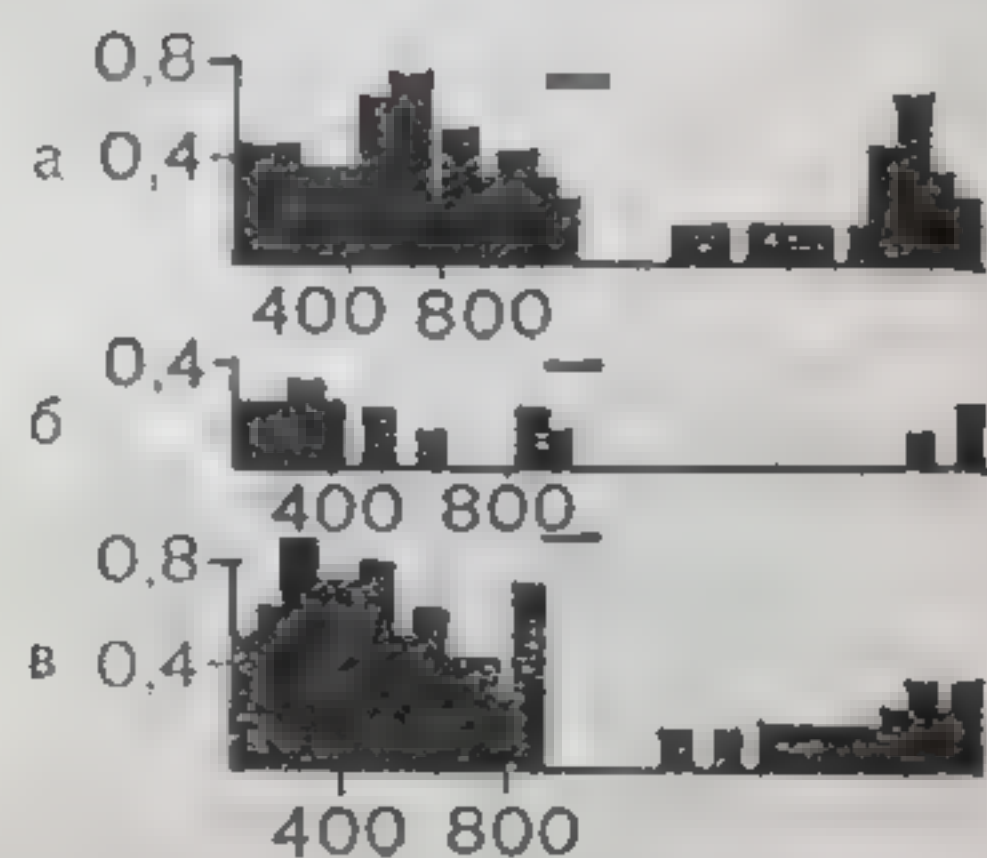
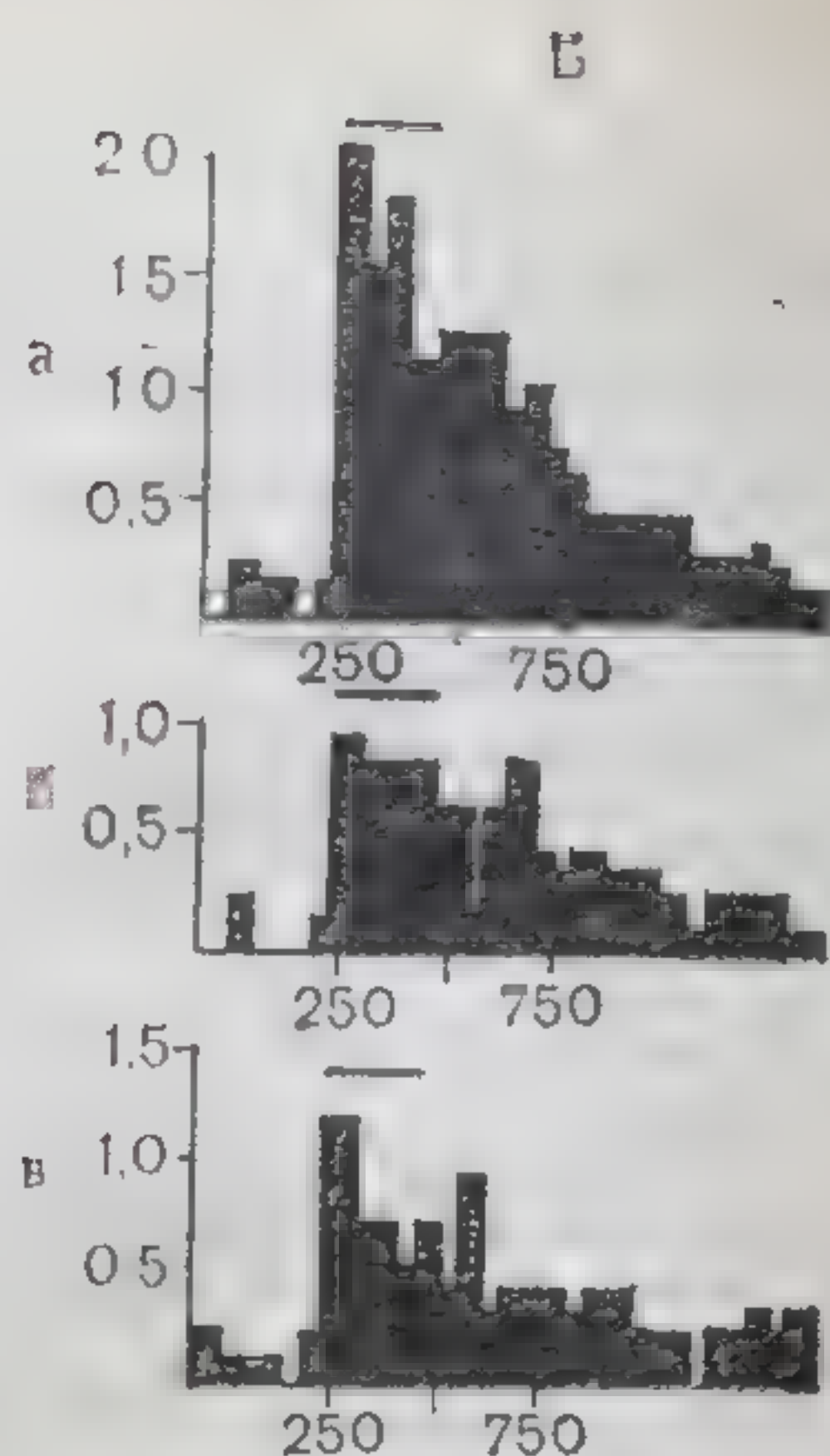
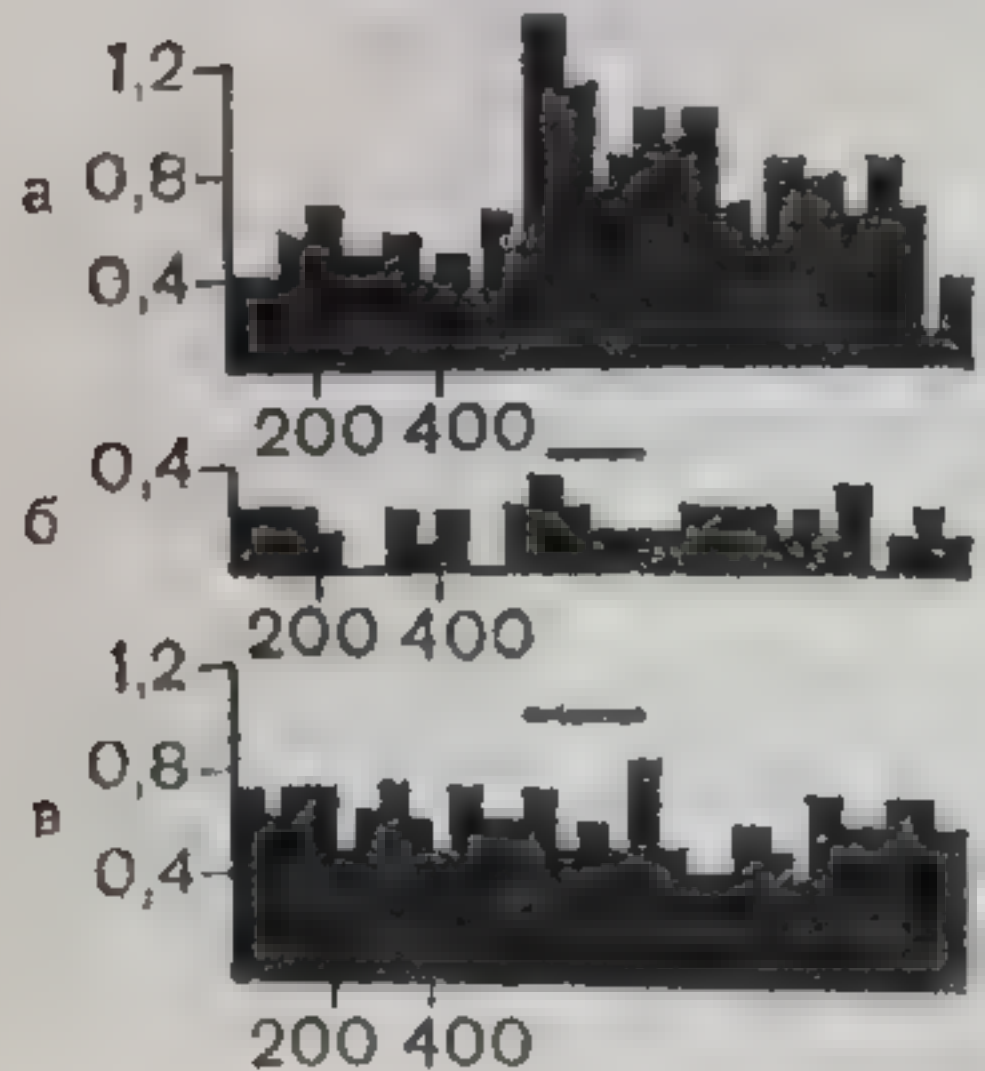
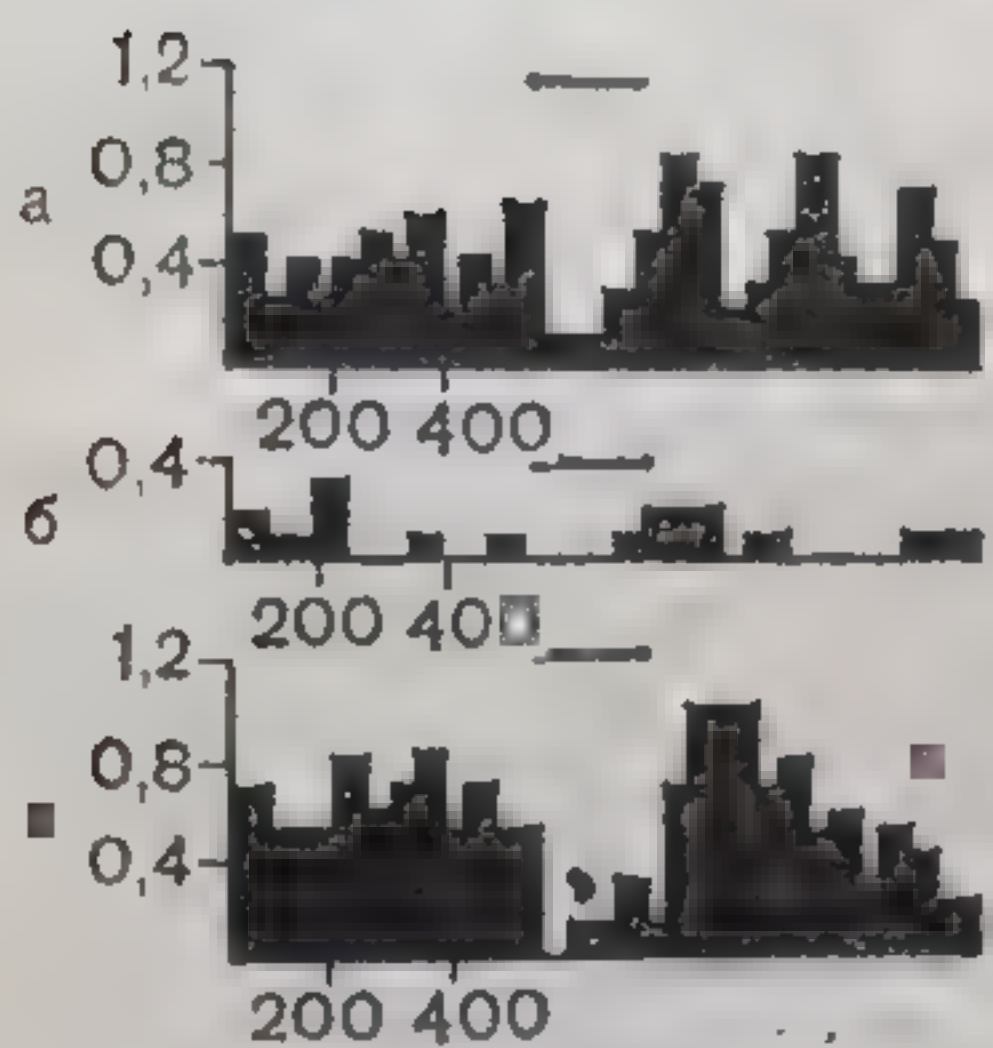
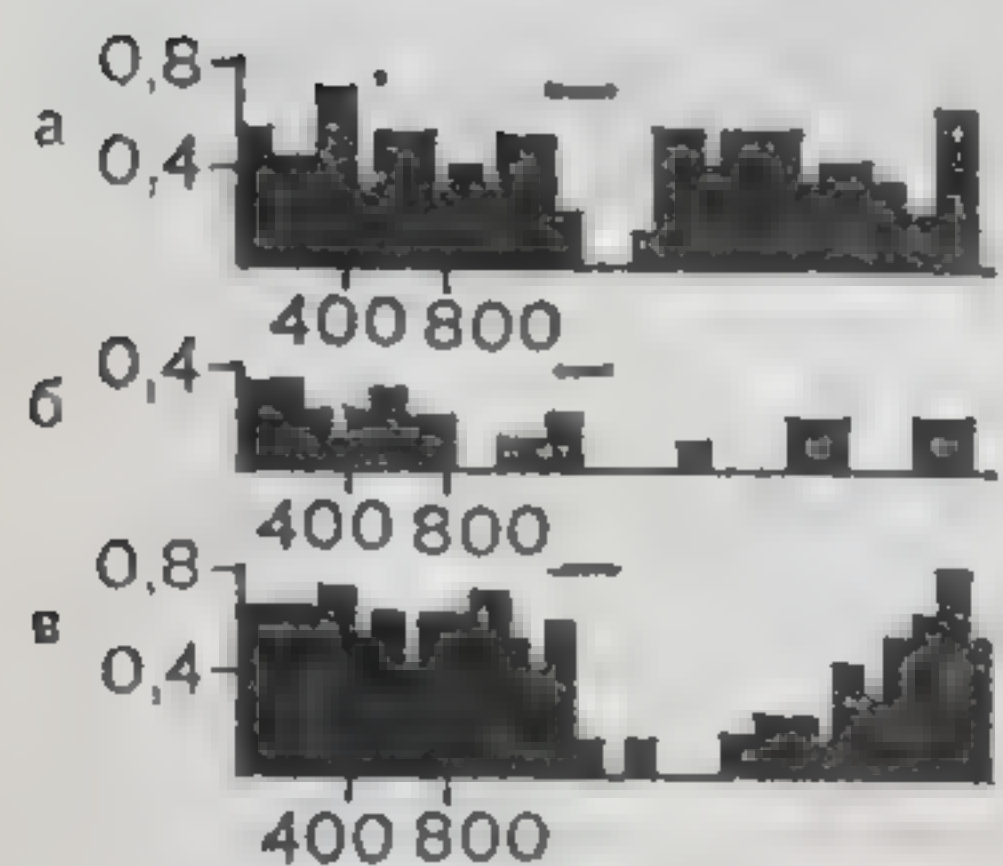
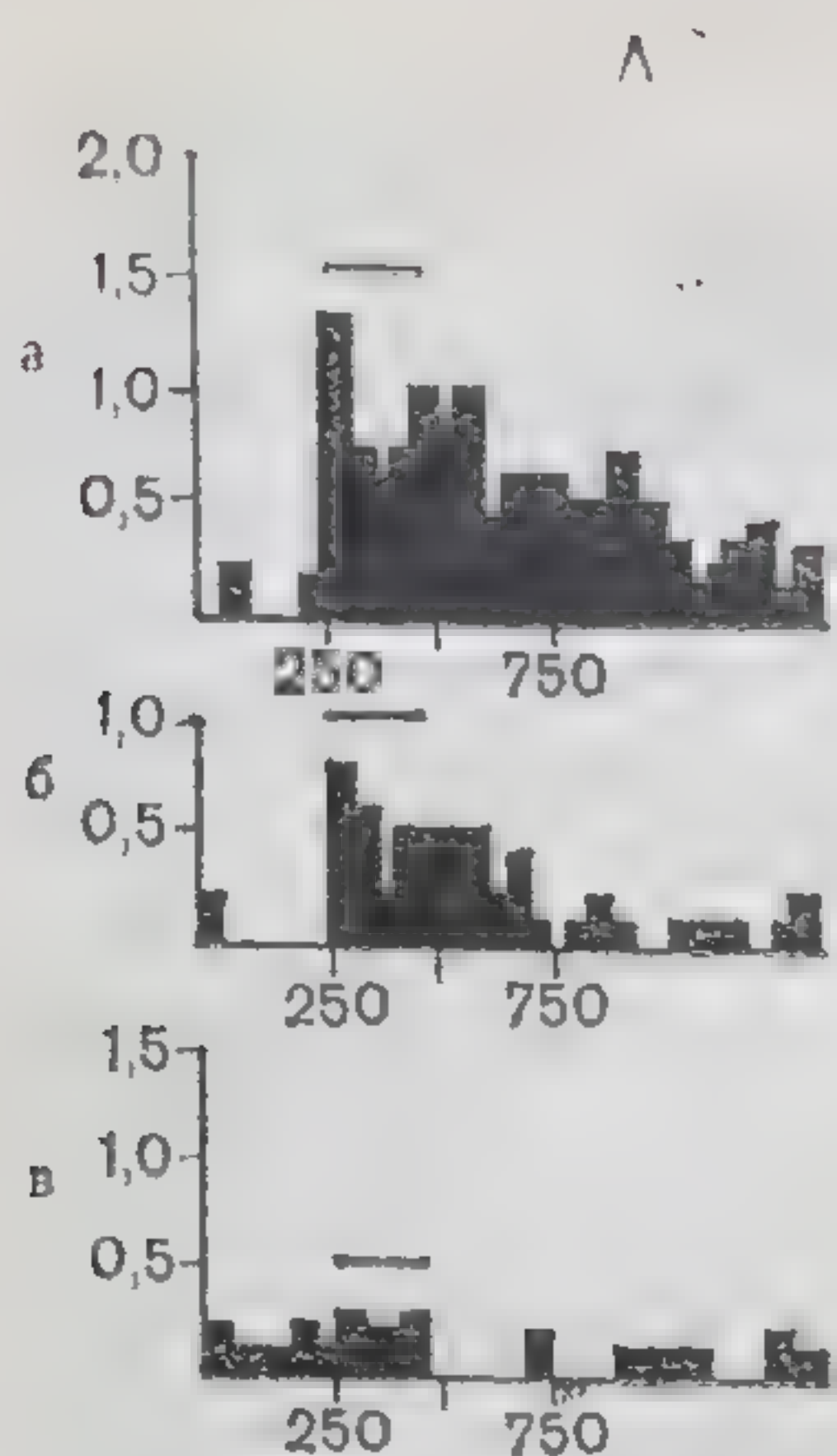
В свя аналгези ными пре воздейств нейроны, гипоталам буждений туры и ф ду проведен ным путе низмов

ко активационные реакции различных типов. Таким образом, микроэлектрофоретическое подведение γ -эндорфина вызывало усиление спонтанной активности большинства нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса, что свидетельствует об активации всей структуры в целом. В то же время микроэлектрофоретическое или системное введение налоксона (0,3 мг/кг) полностью купировало эффекты γ -эндорфина, что подтверждает специфичность данного эффекта.

Интересны также изменения вызванной активности нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса на микроэлектрофоретическое подведение γ -эндорфина [Яснецов В. В. и др., 1981]. Во второй группе нейронов микроэлектрофоретическое подведение эндорфина вызывало налоксонозависимое снижение их реакции на оба стимула вне зависимости от активационного или тормозного влияния этого опиоидного пептида на их спонтанную активность (рис. 11). В третьей группе нейронов микроэлектрофоретическое подведение γ -эндорфина вызывало налоксонозависимую реверсию их ответов на ноцицептивный раздражитель и уменьшение активационной реакции на ненюцицептивный раздражитель, тогда как тормозной тип ответа на последний сохранялся (см. рис. 11), т. е. при введении эндорфина нейроны реагировали на ноцицептивный раздражитель как на ненюцицептивный: отвечавшие на ноцицептивный стимул активацией — тормозились, а отвечавшие тормозной реакцией — активировались.

Эти данные свидетельствуют о перестройке формирования самого ноцицептивного возбуждения под влиянием действия эндорфинов не только на уровне нейронов ноцицептивных структур, но и на уровне нейронов антиноцицептивных структур.

В связи с этим можно также предполагать, что анальгезия, вызываемая морфином и морфиноподобными препаратами, обусловлена не только их местным воздействием на ноцицептивные переключательные нейроны, но и активацией эндорфинового механизма гипоталамических образований, что приводит к возбуждению паравентрикулярных отделов данной структуры и формирует состояние анальгезии через блокаду проведения ноцицептивной импульсации центральным путем. Кроме того, активация опиоидных механизмов гипоталамуса, как указано выше, ведет к



увеличе
лению
жидкос
ные и с
мы. Да
анальге
нии в гр
[Дьячк
Нуж
спонтан
меднал
1981], к
линовы
фин уси
преопти
1980],
[Йохан
шинство
mi J. et
центра
морфин
шинства
ства за
Игнатов
эндорфи
тивирую
кефалин
менно с
В то
В. В. Яс
тическое
нам дор
ло нало
сти лиш

Рис. 11. Н
импульсно
ей (III) гр
после введ
вет на нер
раздражен
носили чер
абсцисс —
пульсов за

увеличению выделения гипоталамического эндорфина, усилению его поступления в плазму и спинномозговую жидкость и к его воздействию на различные рецепторные и синаптические механизмы ноцицептивной системы. Данный гипоталамический механизм морфинной анальгезии объясняет эффект ее блокады при введении в гипоталамус антагониста опиоидов — налорфина [Дьячкова Г. И., 1983; Tsou Kong, 1963].

Нужно отметить, что эндорфин вызывал усиление спонтанной активности большинства нейронов дорсомедиальных ядер гипоталамуса [Яснецов В. В. и др., 1981], которые, как показано выше, содержат энкефалиновые клетки [Jacobowitz M. et al., 1979]; β -эндорфин усиливал спонтанную активность части нейронов преоптической области [Бабичев В. Н., Игнатков В. Я., 1980], имеющей высокие концентрации энкефалина [Йохансон О. и др., 1981]. Морфин активировал большинство нейронов парагигантоклеточного ядра [Asami J. et al., 1979], также содержащего высокие концентрации энкефалина [Snyder S. H., 1980]. Наконец, морфин вызывал усиление фоновой активности большинства энкефалиновых нейронов студенистого вещества заднего рога спинного мозга [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976]. Из этого следует, что морфин и эндорфины оказывают на энкефалиновые нейроны активирующее влияние, что предполагает активацию энкефалинергического механизма совместно и одновременно с эндорфинергическим.

В то же время, как показали опыты, проведенные В. В. Яснецовым и соавт. (1981), микроэлектрофоретическое подведение метионин-энкефалина к нейронам дорсомедиального отдела гипоталамуса вызывало налоксонозависимое усиление спонтанной активности лишь у двух нейронов второй группы (см. рис. 11,

←

Рис. 11. Нейрональные гистограммы ($n=10$) изменения частоты импульсной активности нейрона первой (I), второй (II) и третьей (III) групп дорсомедиального гипоталамуса кролика до (а) и после введения метионин-энкефалина (б) и γ -эндорфина (в) в ответ на ненотицептивное (А) и ноцицептивное (Б) электрокожное раздражение (отмечено чертой). Электрокожное раздражение наносили через 5—10 с после начала микроэлектрофореза. По оси абсцисс — время в миллисекундах, по оси ординат — число импульсов за 50 мс.

I), в основном лишь на включение микроподведения, тогда как все остальные нейроны дорсомедиального гипоталамуса, реагирующие на метионин-энкефалин, угнетали свою спонтанную активность (см. рис. 11). Согласно обзору R. North (1979), тормозное действие энкефалинов при микроэлектрофоретическом или внутримозговом их введении проявляется практически во всех структурах ЦНС: коре больших полушарий, таламусе, ЦСОВ, мозжечке, продолговатом мозге, области моста мозга, тригеминальных структурах, V слое Рокседы заднего рога спинного мозга и др. Исключения составляют нейроны гиппокампа и клеток Реньшоу, в которых наблюдался активирующий эффект энкефалинов, что объясняется угнетением активности тормозных интернейронов данной области [North R., 1979]. Однако при этом не исключается возможность другого механизма активации нейронов опиоидными пептидами — пресинаптического облегчения, связанного с увеличением выделения нейротрансмиттера [Iggo A., Mokha S., 1982].

По данным В. В. Яснецова и соавт. (1981), микроэлектрофоретическое подведение метионин-энкефалина к нейронам дорсомедиального отдела гипоталамуса вызывало не только угнетение спонтанной активности, но и снижение ответных активационных реакций на ноцицептивный и неноцицептивный стимулы (см. рис. 11), а тормозные реакции усиливались, что возможно за счет угнетения их спонтанной активности в результате действия энкефалина. Аналогичные изменения спонтанной и вызванной активности в ответ на ноцицептивную и сенсорную стимуляцию при микроэлектрофоретическом подведении метионин-энкефалина наблюдались у нейронов заднего рога спинного мозга [Zieglansberger W., Tulloch I., 1979].

На основании этих данных можно предполагать, что энкефалины оказывают общее угнетающее действие на активность нейронов ЦНС, снижая тем самым их реакции на любую, в том числе сенсорную и ноцицептивную импульсацию. Эндорфины же и морфин оказывают более сложное влияние. Они селективно угнетают только ноцицептивные синаптические входы, на что указывали А. В. Вальдман и Ю. Д. Игнатов (1976), но при этом они активируют большинство нейронов антиноцицептивных структур, в том числе часть

энке
их н
так
чина
тивн
лабо
около
тала
бужд
доват
тивн
жители
ны и
только
струк
Энкеф
струк
сле н
цин н
ноцип

Возмо опиои

Как п
ный Л
муса р
возбуж
ливаю
сти сти
рис: 9)
идов к
блокир
того, в
уже ок
структу
Можно
импульс
дения д
при увел
роятно,
тормозн
возбужд
но, урове

энкефалиновых нейронов этих образований; при этом их ноцицептивные синаптические входы изменяются таким образом, что на ноцицептивный стимул они начинают отвечать такой же реакцией как на ненотицептивный. Как показали опыты, проведенные в нашей лаборатории [Голанов Е. В., Калюжный Л. В., 1981], около 50% нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса отвечают на ненотицептивный стимул возбуждением, поэтому под влиянием эндорфинов и, следовательно, морфина, активация данной антиноцицептивной структуры в ответ на ноцицептивный раздражитель еще более возрастает. По-видимому, эндорфины и морфин снижают болевую чувствительность не только за счет угнетения активности ноцицептивных структур, но и за счет активации антиноцицептивных. Энкефалины же вызывают общее угнетение реакций структур ЦНС на воздействующие стимулы (в том числе ноцицептивные), поскольку они блокируют реакции нейронов на любой раздражитель, а не только на ноцицептивный.

Возможная ограничительная функция эндогенной опиоидной системы

Как показали наши опыты [Голанов Е. В., Калюжный Л. В., 1981], в дорсомедиальных ядрах гипоталамуса регистрируется до 23% нейронов, реагирующих возбуждением на электрокожный раздражитель и усиливающих возбуждение при увеличении интенсивности стимула, который становится ноцицептивным (см. рис. 9), а микроэлектрофоретическое подведение опиоидов к таким нейронам [Яснецов В. В. и др., 1981] не блокирует эту закономерность (см. рис. 11, I). Более того, в ответ на ноцицептивный стимул активируется уже около 40% нейронов данной антиноцицептивной структуры [Голанов Е. В., Калюжный Л. В., 1981]. Можно предположить, что в ответ на афферентную импульсацию возникает определенная степень возбуждения данной структуры мозга, которая возрастает при увеличении интенсивности афферентации. Это, вероятно, в свою очередь формирует нарастающие ее тормозные влияния, что может прогрессивно снижать возбуждение ноцицептивных нейронов и, следовательно, уровень болевого возбуждения.

Показано также, что и нейроны парагигантоклеточной области, расположенные между ядрами шва и гигантоклеточным ядром, содержащие высокие концентрации энкефалинов [Snyder S. H., 1980] и отвечающие возбуждением на ноцицептивный стимул, усиливают это возбуждение при нарастании его интенсивности и даже тогда, когда этот стимул становится ноцицептивным [Anderson S. et al., 1977]. Указанные нейроны налоксонозависимо отвечают возбуждением как на ноцицептивный стимул, так и на введение морфина [Azami J. et al., 1979; Mohrland J. S., Gebhart G., 1981], [Anderson S. et al., 1977]. В противоположность этому нейроны ноцицептивного гигантоклеточного ядра, активируясь на ноцицептивный стимул, тормозятся морфином, а возбуждающий эффект морфина, имеющий место у части этих нейронов, не купируется налоксоном [Яснецов В. В. и Правдивцев В. А., 1982; Bradley P. B., Branwell G. J., 1977].

Таким образом, при нарастании интенсивности раздражителя возможна все бо́льшая активация энкефалиновых нейронов парагигантоклеточного ядра, что в свою очередь должно привести к торможению проведения ноцицептивной импульсации, так как электрораздражение данной области также вызывает состояние анальгезии [Akaike A. et al., 1978]. Установлено также, что тормозные влияния парагигантоклеточного ядра проходят через ядра шва и дорсолатеральный канатик спинного мозга, и при стимуляции его происходит не только торможение I, IV и V нейронов слоев Рекседа заднего рога спинного мозга [Takagi H. et al., 1976, 1977], но и активация энкефалиновых нейронов студенистого вещества [Dubuisson D., Wall P. D., 1980]. Примечательно, что и в самом студенистом веществе спинного мозга имеются нейроны, которые активируются на ноцицептивную стимуляцию [Cervero F. et al., 1979]. Отмечено также, что ноцицептивное электрокожное раздражение приводит к уменьшению связывания меченного лейцил-энкефалина в соответствующих сегментах спинного мозга лягушки. Это свидетельствует об увеличении «занятости» опиатных рецепторов, т. е. об увеличении выделения энкефалинов на уровне спинного мозга при ноцицептивном возбуждении [Sykova E. et al., 1982]. Следовательно, эндогенная опиоидная система может активироваться

в отв
чем б
В
Л. Н
ная и
зывае
ния, о
ной и
ключе
тормоз
щих. Э
темпы
отклон
го моз
рокожи
высоки
даже н
ях. В т
увелич
стимул
при его
1977].
«подтор
При
уменьш
[Rossie
а также
1981] в
Однако
которое
анальгез
ничител
ной сист
щих эфф
честве
применя
Так, в о
цептивна
латентны
частично
Поды
предполо
ляется с
цептивной

в ответ на ноцицептивную импульсацию тем больше, чем больше ее интенсивность.

В связи с этим заслуживают внимания данные Л. Н. Смолина (1982), показавшего, что ноцицептивная импульсация одновременно с возбуждением оказывает и тормозные пре- и постсинаптические влияния, ослабляющие возбуждающий эффект ноцицептивной импульсации уже на первом синаптическом переключении, и с усилением ноцицептивного раздражения тормозные влияния возрастают быстрее возбуждающих. Характерно, что и в наших опытах (см. рис. 2) темпы увеличения амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры головного мозга у кроликов в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель замедлялись при нарастании высоких интенсивностей стимула, и это увеличение даже не проявлялось при максимальных его значениях. В то же время показано, что у людей налоксон увеличивал амплитуду ВП в ответ на ноцицептивный стимул высокой интенсивности, что не наблюдалось при его низкой интенсивности [Buchsbaum M. E. et al., 1977]. Это указывает на опиоидный механизм такого «подтормаживания».

Примечательно, что ноцицептивная стимуляция уменьшает содержание β -эндорфина в гипоталамусе [Rossier J. et al., 1977] и увеличивает его количество, а также метионин-энкефалина [Oliveras J. S. et al., 1981] в спинномозговой жидкости и плазме крови. Однако это их содержание в 4—5 раз меньше того, которое необходимо для возникновения состояния анальгезии [Guillemin R. et al., 1977]. Данный ограничительный механизм активации эндогенной опиоидной системы может лежать в основе гипоалгезирующих эффектов ноцицептивной стимуляции, когда в качестве тестируемого ноцицептивного раздражителя применяется более слабый по интенсивности стимул. Так, в опытах Н. Аkil и соавт. (1976) часовая ноцицептивная электростимуляция лап у крыс увеличивала латентный период tail-flick-теста у этих животных, что частично купировалось налоксоном.

Подытоживая приведенные выше данные, можно предположить, что эндогенная опиоидная система является своего рода контролером интенсивности ноцицептивного возбуждения. Прогрессирующе активиру-

ясь на нарастающую интенсивность стимула, она оказывает ограничительное тормозное влияние на проведение данной импульсации, уже начиная с первого переключательного синапса. Кроме того, энкефалины, увеличение выделения которых в ответ на ноцицептивную стимуляцию происходит в спинном мозге строго сегментарно в зависимости от локализации стимуляции [Sykova E. et al., 1982], угнетают проведение не только ноцицептивной, но и сенсорной импульсации на уровне нейронов заднего рога спинного мозга [Zieglgansberger W., Tulloch Y. T., 1979].

Таким образом, в ответ на импульсацию из той или иной действующей афферентной системы, в том числе ноцицептивной, возникает активация эндогенной опиоидной системы, причем степень ее тем больше, чем больше афферентная импульсация. Одним из механизмов данной активации, по-видимому, может быть холинергический, являющийся ведущим в проведении афферентных и эфферентных импульсов [Денисенко П. П., 1970, 1980], так как ацетилхолин стимулирует выделение опиоидных пептидов [Lewis J. W. et al., 1982]. В свою очередь, как указано выше, активация опиоидной системы приводит к уменьшению активности действующей афферентной системы путем уменьшения выделения ацетилхолина как нейротрансмиттера.

Показано, например, что метионин-энкефалин налоксонозависимо уменьшает выделение ацетилхолина из срезов коры мозга [Subramanian N. et al., 1977].

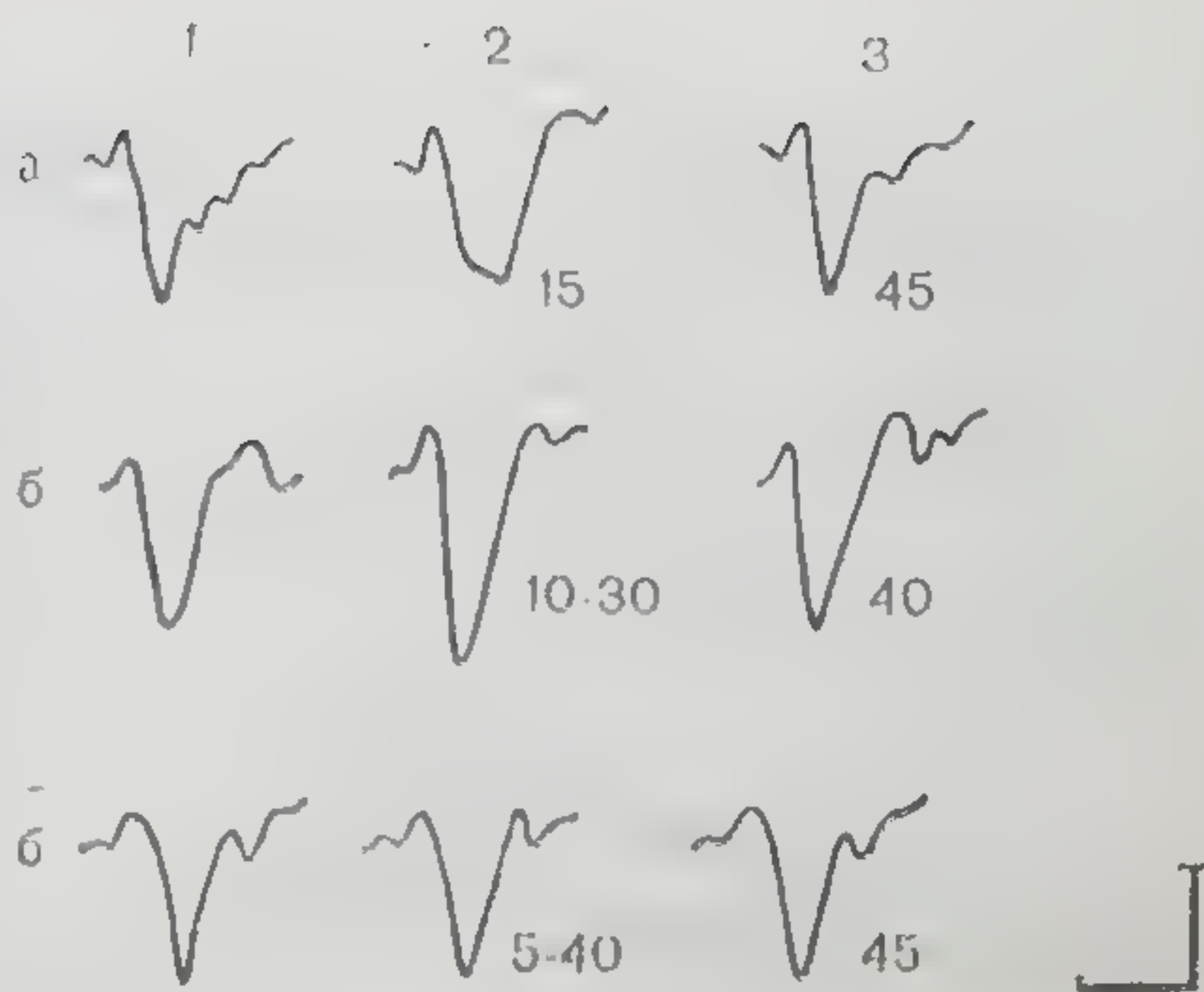
Ограничение возбуждения функционирующей афферентной системы в ответ на нарастающий по интенсивности стимул и особенно усиление этого ограничения по мере увеличения интенсивности раздражения позволяют предположить, что в организме для каждой афферентной системы имеется своя физиологическая степень возбуждения. Последняя, вероятно, носит адекватный функциональный характер, и активация тормозной опиоидной системы в прогрессивной степени в ответ на нарастающий по интенсивности стимул является механизмом, который не допускает возбуждения функционирующей афферентной системы выше функционально-физиологического для нее уровня. Это в свою очередь, по-видимому, является одним из адаптивных механизмов организма.

Рис. 1
($n=10$)
область
туроре
ков в
тивный
раздра
после
2,5 мг/
(б) мо
ка — 5
Цифры —
дения (м

Нео
пептид
животн
отдель
финопо
у други
приводи
казали
В. В. Я
животн
личение
 $12,9 \pm 1,3$
за, а у с
ставляло
вой груп
до $44,0 \pm$
терно, чт
вызывало
го отклон
ного моз
ный эле
группе а
увеличив
ците опис
но опять
стающий
так как
ничительн
цицептивн
опиоидов

Рис. 12. Изменения ВП (n=10) сенсомоторной области коры у акупунктурорезистентных кроликов в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель до (1) и после (2, 3) введения 2,5 мг/кг (а) и 5 мг/кг (б) морфина. Калибровка — 50 мс, 100 мкВ.

Цифры — время после введения (минуты).



Необходимо отметить, что содержание опиоидных пептидов в головном мозге может быть различно у животных даже одного и того же вида. Например, у отдельных особей крыс содержание эндогенных морфиноподобных веществ меньше в 20 раз и более, чем у других [Takeshige Ch. et al., 1979]. Это, вероятно, приводит и к дефициту опиатных рецепторов. Как показали опыты, проведенные в нашей лаборатории В. В. Яснецовым (1982), у большинства (около 90% животных) введение 2,5 мг/кг морфина вызывало увеличение латентного периода по tail-flick-тесту с $12,9 \pm 1,3$ с до $24,2 \pm 2,7$ с, т. е. приблизительно в 2 раза, а у остальных (10%) кроликов это увеличение составляло $16,3 \pm 1,9$ с. Введение 5 мг/кг морфина первой группе кроликов увеличивало латентный период до $44,0 \pm 3,6$ с, а второй — лишь до $18,6 \pm 3,2$ с. Характерно, что введение морфина кроликам первой группы вызывало снижение амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры головного мозга в среднем на 50% в ответ на ноцицептивный электрокожный стимул, тогда как во второй группе амплитуда не снижалась или даже несколько увеличивалась (рис. 12). Естественно, что при дефиците опиоидных пептидов в организме и соответственно опиатных рецепторов реакция организма на нарастающий стимул может иметь совсем другой характер, так как при этом снижена или отсутствует ограничительная функция опиоидного механизма антиноцицептивной системы. Люди с большим содержанием опиоидов в спинномозговой жидкости на нарастающей

по интенсивности стимул отвечают снижением чувствительности к нему, а люди с меньшим содержанием опиоидов, наоборот, отвечают повышением чувствительности [Knoring L. et al., 1979].

Следовательно, в естественных условиях в нормальном организме одной из основных функций опиоидного механизма является функция ограничения степени возбуждения функционирующей афферентной системы или систем, в том числе ноцицептивной. При искусственной же активации эндогенной опиоидной системы либо экзогенным введением морфина, либо электрической стимуляцией опиоидных структур ограничительные тормозные ее влияния перекрывают возбуждательные афферентные, что и приводит к снижению возбуждения, в частности при ноцицептивной афферентации возникает состояние гипоалгезии или анальгезии.

Не исключено, что данная ограничительная функция эндогенной опиоидной системы играет определенную роль и в генезе некоторых реакций организма, возникающих в ответ на сверхсильные (в том числе ноцицептивные) раздражители, приводящие к формированию шокового состояния. Механизмы последнего, как известно, не являются однородными для различных видов шока [Кулагин В. К., 1978]. Однако механизм ответной реакции ЦНС в ответ на шокогенное воздействие может быть аналогичным для всех его типов. Об этом свидетельствует тот факт, что при всех видах шока наблюдается снижение общей и болевой чувствительности с последующим отсутствием безусловной реакции на электрораздражение кожи и нервов [Кулагин В. К., 1978], что указывает на блокаду проведения ноцицептивной импульсации, которая может осуществляться через ограничительный механизм активации эндогенной опиоидной системы. Показано, например, что при так называемом электроконвульсивном шоке у крыс возрастает уровень эндогенных опиоидов в плазме крови и головном мозге [Hong J. et al., 1979].

Как показали опыты Л. Н. Синицына и С. С. Гелашвили (1983), при ожоговом шоке у крыс, приводящем к увеличению опиоидов в передних отделах мозга, введение специфического антагониста эндогенных опиоидных пептидов — налоксона — приводило к восстановлению исходных значений амплитуд ВП сенсомо-

тор
но
вус
ств

мо
явл
рез
тем
ло
198

Г л а
Б О Л

Нейр

Пом
опио
функ
впер
Leet
ное
вой
1977
1000
не ку
По
тосом
кие к
ществ
рах, н
синем
тсизн
ном к
предел
нами. Р
ным о
студен
Уст
сту уве
нейрот
гипотал
74% пр

торной области коры больших полушарий в ответ на ноцицептивный электрораздражитель, что свидетельствует об опиоидном механизме угнетения болевой чувствительности при ожоговом шоке.

Следует отметить, что при тех видах шока, где, как можно предполагать, основным механизмом их генеза является реакция ЦНС (эндотоксический шок, перерезка спинного мозга), введение налоксона, как системное, так и в область III желудочка мозга, оказывало нормализующее действие [Janssen H., Lutherer L., 1980; Holaday J., Fadden A., 1980].

Глава VII. ДРУГИЕ ЭНДОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Нейротензин

Помимо механизмов антиноцицепции, связанных с опиоидами, известен механизм, имеющий отношение к функциям других пептидов, в частности нейротензина, впервые выделенного из гипоталамуса [Corraway R., Leeman S., 1973]. Установлено, что интерцистернальное введение нейротензина вызывает снижение болевой чувствительности [Clinschmidt B., McGuffin J., 1977], причем его анальгезирующее действие в 100—1000 раз сильнее, чем у энкефалинов, но при этом оно не купируется налоксоном [Snyder S., 1980].

Показано, что нейротензин локализуется в синапсоматической фракции нервных клеток. Его высокие концентрации прослеживаются в студенистом веществе, вентральной покрышке и парабрахмальных ядрах, несколько меньшие — в ядрах солитарного тракта; синем пятне, ядрах шва и ЦСОВ; еще меньше нейротензина в области дна IV желудочка мозга и дорсальном кохлеарном ядре [Snyder S. H., 1980], т. е. распределение нейротензина весьма сходно с энкефалинами. Но есть и отличия: энкефалины локализуется главным образом в латеральной части тригеминального студенистого вещества, а нейротензин — в медиальной.

Установлено, что латентный период по hot plate-тесту увеличивается в среднем на 50% при введении нейротензина в зону ЦСОВ, дорсомедиального отдела гипоталамуса, миндалину, передний таламус; на 26—74% при введении его в боковые желудочки мозга,

вентральную часть покрывки среднего мозга, п. ascumbens, клиновидное ядро и таламус и на 25% и меньше при введении в синее пятно, перегородку, преоптическую область [Kalivas P. W. et al., 1981]. Однако, с какими функциями организма связан антиноцицептивный эффект нейротензина, в настоящее время еще неизвестно.

Помимо нейротензина, показано угнетающее влияние на нейроны заднего рога таких пептидов, как окситоцин и ангиотензин [Zimmerman M., 1979].

Серотонинергическая регуляция болевой чувствительности

Как указывалось выше, анальгезия, вызванная электростимуляцией дорсальной части ЦСОВ, блокируется налоксоном, тогда как анальгезия, обусловленная электрораздражением его вентральной части, блокируется не налоксоном, а деплетором серотонина [Takeshigi Ch. et al., 1980]. Установлено, что от ЦСОВ идут нисходящие серотонинергические пути [Bowker R. et al., 1981] и при его активации усиливается активность нейронов ядер шва [Oleson T. et al., 1978]. В свою очередь электростимуляция дорсального и большого ядер шва также вызывает состояние анальгезии [Oliveras J. L. et al., 1975; Oleson T. et al., 1978]. В опытах, проведенных в нашей лаборатории А. Л. Рыловым (1981), было установлено, что электрораздражение дорсального или большого ядер шва у кроликов увеличивает латентный период реакции избегания термального ноцицептивного раздражителя (hot plate-тест) с 19 ± 1 с до 63 ± 14 с, что свидетельствует о возникновении 100% анальгезии по формуле Н. Акил и соавт. (1975).

Установлено, что от большого ядра шва идут восходящие проекции к ЦСОВ, дорсолатеральной части моста, нитраламинарным ядрам таламуса и к гипоталамусу, а также нисходящие проекции — к ядрам солитарного тракта, тригеминальному хвостатому ядру и через дорсолатеральный канатик к нейронам I—VII слоев Рекседа заднего рога спинного мозга [Fields H., Basbaum A., 1978]. При электростимуляции большого ядра шва наблюдается торможение I и V слоев Рекседа нейронов заднего рога [Belcher G. et al., 1978],

возникают потенциалы пресинаптического торможения [Proudfit H., Anderson E. G., 1975], уменьшается возбудимость С-волокон [Hentall I., Fields H., 1979], угнетаются ответы нейронов на их стимуляцию [Rivot J. P. et al., 1979], но не изменяются вызванная и спонтанная активности нейронов IV слоя Рокседа заднего рога спинного мозга [Proudfit H., Anderson E. G., 1975].

Наряду с пресинаптическим торможением показано, что при стимуляции большого ядра шва наблюдается гиперполяризация нейронов заднего рога спинного мозга, т. е. постсинаптическое торможение [Willis W. et al., 1977; Besson J., Bars D., 1979; Giesler G. et al., 1981]. Перерезка дорсолатерального канатика приводит к исчезновению эффектов стимуляции ядер шва [Basbaum A. et al., 1975]. Следует отметить, что электрораздражение ядер шва более сильно подавляют активность нейронов заднего рога в ответ на постоянную ноцицептивную импульсацию по сравнению с ноцицептивной импульсацией с быстро изменяющимися параметрами [McCreery D. et al., 1975]. Таким образом, активация ядер шва приводит к блокаде ноцицептивной импульсации уже на уровне первой релейной станции.

Кроме того, электрораздражение дорсального ядра шва вызывает угнетение проведения ноцицептивной импульсации и на уровне конечной переключательной станции — таламуса. Как показали опыты Е. В. Голанова (1979), электрораздражение дорсального и большого ядер шва у кроликов вызывало уменьшение амплитуды ВП парафасцикулярного комплекса ядер таламуса в ответ на электрокожное ноцицептивное раздражение практически до полного его подавления (рис. 13). В опытах М. А. Кузнецовой (1980) такая же электростимуляция приводила к полному исчезновению вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры головного мозга в ответ как на ноцицептивное электрокожное раздражение, так и на стимуляцию седалищного нерва у обездвиженных животных, что свидетельствует о возникновении состояния анальгезии, оцениваемой по электрофизиологическому показателю перцептуального компонента.

Обнаружено, что большинство нейронов ядер шва являются серотонинергическими [Aghajanian G. K. et

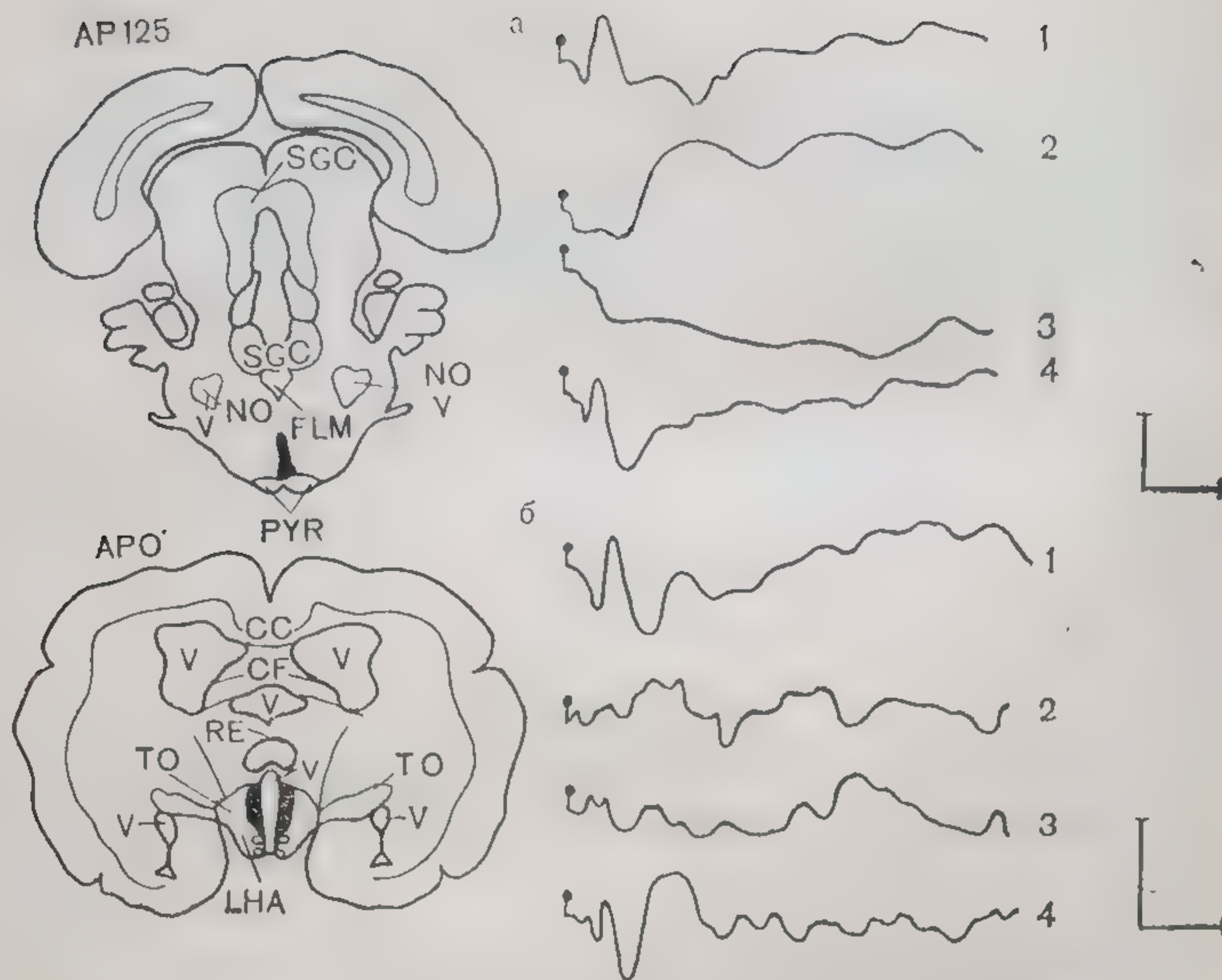


Рис. 13. Изменения ВП ($n=10$) парафасцикулярного комплекса ядер таламуса в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель (1, а, б) у кролика, при одновременной электростимуляции ядер шва (2, а, б), после разрушения дорсомедиальных ядер гипоталамуса и электростимуляции ядер шва (3, б), после разрушения ядер шва и электростимуляции дорсомедиального гипоталамуса (3, а), после прекращения стимуляции (4, а, б). Калибровка: 50 мс, 50 мкВ. Слева схемы срезов мозга [по Sawyer, 1954].

al., 1978], и введение серотонина снижает порог стимуляции дорсального ядра шва [Samanin R., Valzelli L., 1971], а введение деплеторов серотонина, а также ЛСД-25 уменьшает анальгезирующий эффект электростимуляции ядер шва [Guilbaud G. et al., 1973]. Указанные нарушения восстанавливаются при введении предшественников серотонина [Akil H., Liebeskind J. C., 1975]. Наоборот, разрушение ядер шва приводит к уменьшению содержания серотонина в головном мозге [Deakin J. F., Dostrovsky J., 1978].

Установлено также, что при стимуляции ядер шва имеет место выделение серотонина в терминалях волокон нисходящего пути, идущего через дорсолатеральный канатик к нейронам заднего рога спинного мозга [Repkin A. H. et al., 1974]. В свою очередь введение

серотонина в спинной мозг вызывало повышение порога ноцицепции у крыс [Wang J. K., 1977] и у кошек, и данный эффект не купировался налоксоном [Yaksh T. L., 1979]. Примечательно, что введение серотонина в область ЦСОВ и боковые желудочки мозга, а также системное введение 1-триптофана приводили к снижению болевой чувствительности у крыс, которое блокировалось метилсергидом, а не налоксоном [Морозова А. С., 1980; Чурюканов В. В., Каспаров С. А., 1981]. Микроэлектрофоретическое же подведение серотонина к нейронам заднего рога спинного мозга вызывало угнетение их ответных реакций на ноцицептивные стимулы, в частности нейронов тех слоев заднего рога, где локализируются терминалы, идущие от большого ядра шва [Mayer D. J., Price D. D., 1976].

Торможение нейронов заднего рога спинного мозга, вызванное микроэлектрофоретическим подведением серотонина, приводит к преимущественному подавлению их активности в ответ на стимуляцию A_{Δ} - и С-волокон и гораздо меньшему угнетению активности в ответ на стимуляцию A_{Σ} -волокон, что опосредуется через пресинаптический [Carstens E. et al., 1981] и постсинаптический механизмы [Jordan L. et al., 1978; Giesler G. et al., 1981]. В то же время феноксизамин и фентоламин не блокируют эффекты электростимуляции ядер шва [Belcher G. et al., 1978].

По мнению D. J. Mayer, D. D. Price (1976), через ядра шва опосредуется морфинная анальгезия, так как последняя уменьшается (но не исчезает) при их разрушении. Кроме того, морфин, введенный в ядра шва, вызывает анальгезию [Mayer D. J., Murphin R., 1976]. Однако, по данным других авторов, введение морфина в ядра шва не приводит к состоянию анальгезии [Azami J. et al., 1980], и нейроны данного ядра либо не реагируют, либо тормозятся при введении морфина [Gent J. P., Wolstencroff M., 1976; Yaksh T. L., Ruda T., 1978]. Характерно также, что анальгезирующий эффект системного введения морфина не изменялся после применения тетракаина в ядра шва или при разрушении последнего [Proudfit H. K., 1980]. По мнению A. Pert, J. Mitchell (1978), анальгезирующее действие морфина при его введении в ядра шва связано с его диффузией на гигантоклеточное ядро, но в то же время показано, что эффект морфина, введенного в ги-

гантоклеточное ядро, исчезает при разрушении ядер шва [Azami J. et al., 1980].

Следует отметить, что в ядрах шва, как и в парагантоклеточном ядре, показаны нейроны, которые содержат как серотонин, так и лейцин-энкефалин [Glazer E. et al., 1981]. Они активируются на введение и морфина, и в ответ на ноцицептивный стимул так же, как и нейроны парагантоклеточного ретикулярного ядра [Anderson S. D. et al., 1977]. Однако эти нейроны не являются «чисто» серотонинергическими, которые имеются в ядрах шва [Glazer E. et al., 1981], так как серотонинергические нейроны ядер шва тормозятся в ответ на ноцицептивную стимуляцию [Aghajanian G. K. et al., 1978].

Опыты, проведенные Е. В. Голановым (1978, 1979), показали, что разрушение дорсального или большого ядер шва у кроликов не влияет на эффекты подавления ВП парафасцикулярного комплекса ядер таламуса в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель при электростимуляции дорсомедиального отдела гипоталамуса, а разрушение дорсомедиальных ядер гипоталамуса не изменяет данного эффекта электростимуляции ядер шва (см. рис. 13). Это указывает на независимость анальгезирующих эффектов: опиоидного — гипоталамуса и серотонинергического — ядер шва.

Характерно, что анальгезия, вызванная введением серотонина в поясничное субарахноидальное пространство спинного мозга или очагом генераторного возбуждения в ядрах шва, не блокировалась ни разрушением гипофиза, ни введением налоксона [Крыжановский Г. Н., 1976]. Также модулирующий пресинаптический тормозный эффект электростимуляции большого ядра шва в ответ на раздражение пульпы зуба у кошек не изменялся при введении налоксона [Dostrovsky J. et al., 1981]. Показано, что введение морфина хотя и вызывает увеличение выделения серотонина в заднем роге спинного мозга, но морфинная анальгезия возникает раньше этого увеличения [Weil-Fugazza J. et al., 1981]. Эти данные убедительно свидетельствуют о независимости опиоидного и серотонинергического механизмов регуляции болевой чувствительности.

Следует также отметить, что серотонинергические нейроны ядер шва тормозятся норадренергическими

герминалиями [Baraban J., Aghajanian G. K., 1981], поэтому микроинъекция в них антагониста норадреналина — фентоламина — также вызывает феномен гипоалгезии, что, однако, нивелируется интратектальным введением деплетора серотонина [Hammond D. et al., 1980].

Таким образом, можно заключить, что имеется самостоятельный серотонинергический механизм регуляции болевой чувствительности, связанный с функциями ЦСОВ и ядрами шва ствола мозга, отличный от опиоидного механизма.

Корковая регуляция болевой чувствительности

Хорошо известен феномен снижения болевой чувствительности, когда человек заранее предупрежден о воздействии болевого раздражителя. Моделью такого феномена у животных может служить реакция на ноцицептивный раздражитель, предваряемый условным сигналом. Такое предупреждение условным сигналом о последующем ноцицептивном воздействии вызывает меньшую реакцию нейронов заднего рога спинного мозга (в частности, на стимуляцию С-волокон — на 71%, а отвечавших на электрораздражение A_α -волокон — на 28%). Примечательно, что введение налоксона усиливало ответы нейронов на раздражение С-волокон в среднем на 17%, и при этом налоксон снижал торможение реакции нейронов на тот же ноцицептивный стимул, но предваряемый условным сигналом, в среднем на 50% [Bars D. et al., 1981]. По-видимому, данный «условный» механизм антиноцицепции лишь частично блокируется налоксоном, т. е. опосредуется через опиоидный механизм.

В последующем этими же авторами [Dickenson A. H. et al., 1981] было установлено, что у животных предупреждение условным сигналом вызывало снижение реакций нейронов заднего рога спинного мозга на 77% в ответ на внутрибрюшинное введение брадикинина, на 87% — в ответ на щипок, на 83% — в ответ на тепловой раздражитель головы и на 61% — хвоста. Введение парахлорфенилаланина — блокатора синтеза серотонина — также вызывало ослабление условного торможения в ответ на введение брадикинина на 47%, на щипок — на 63%, на термальное раздражение

головы — на 87%, хвоста — на 63%. Полученные данные свидетельствуют о том, что данный антиноцицептивный эффект опосредуется и через серотонинергический механизм, но также частично.

Условнорефлекторный характер данного антиноцицептивного механизма показывает, что он «запускается» с коры больших полушарий. Известно, например, что электрораздражение пирамидного тракта приводит к подавлению фоновой и вызванной активности нейронов IV и V слоев Рекседа заднего рога спинного мозга в ответ на сильное механическое раздражение кожи [Taub A., 1964; Wall P. D., 1967; Fetz E., 1968]. При электрораздражении сенсомоторной области коры головного мозга также наблюдается угнетение активности нейронов IV и V слоев Рекседа заднего рога спинного мозга и подавление их реакций в ответ на ноцицептивные раздражители, но при этом активность VI слоя нейронов не меняется [Игнатов Ю. Д., Васильев Ю. Н., 1975]. Электростимуляция же моторной зоны коры не вызывает такого эффекта [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976].

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что электростимуляция поля С₂ сенсомоторной области коры головного мозга у кошек не только подавляет ВП в парафасцикулярном комплексе ядер таламуса в ответ на стимуляцию пульпы зуба [Решетняк В. К., Мейзеров Е. Е., 1980] и не изменяет ВП на тактильные стимулы [Дуринян Р. А., 1980], но в ответ на одиночный стимул регистрируется ВП в ЦСОВ [Решетняк В. К. и др., 1982]. Это указывает на то, что кортикофугальные влияния могут активировать эндогенную антиноцицептивную систему [Дуринян Р. А., 1980], в частности ЦСОВ, т. е. опиоидный и серотонинергический механизмы возбуждения. Однако прямых доказательств указанного механизма корковых влияний пока нет.

Глава VIII. ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Из психологических наблюдений хорошо известно, что эмоциональные переживания как положительного, так и отрицательного характера, изменяют болевую чувствительность у людей. В 1956 г. П. К. Анохин писал:

«Торможение болевых ощущений заключается в том, что под влиянием какого-то экстренно подействовавшего раздражителя, благодаря вызванной им реакции всего организма, на время полностью затормаживается ощущение боли. Это возможно в тех случаях, когда возникает повод для какого-либо сильного эмоционального потрясения, и человек забывает о длительно беспокоящей его боли».

Действительно, из опыта Великой Отечественной войны хорошо известны случаи уменьшения чувства боли у солдат при стрессовых ситуациях, а также при положительных эмоциях, и, наоборот, у некоторых больных, испытывающих беспокойство и страх перед операционным вмешательством, повышается болевая чувствительность [Кассиль Г. Н., 1975]. В настоящее время считается, что «эмоциональные состояния типа страха резко усиливают реакцию на боль, снижают порог болевой чувствительности, а состояния типа агрессии-ярости, напротив, уменьшают реактивность на ноцицептивные воздействия» [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976].

Однако физиологические механизмы влияния положительного и отрицательного эмоционального возбуждения на ноцицепцию еще во многом остаются неизученными, и, в частности, остается открытым вопрос: имеют ли они самостоятельный антиноцицептивный механизм или опосредуют свое влияние через другие, в том числе опиоидный или серотонинергический механизмы эндогенной антиноцицептивной системы?

Регуляция болевой чувствительности подкрепляющей системой мозга

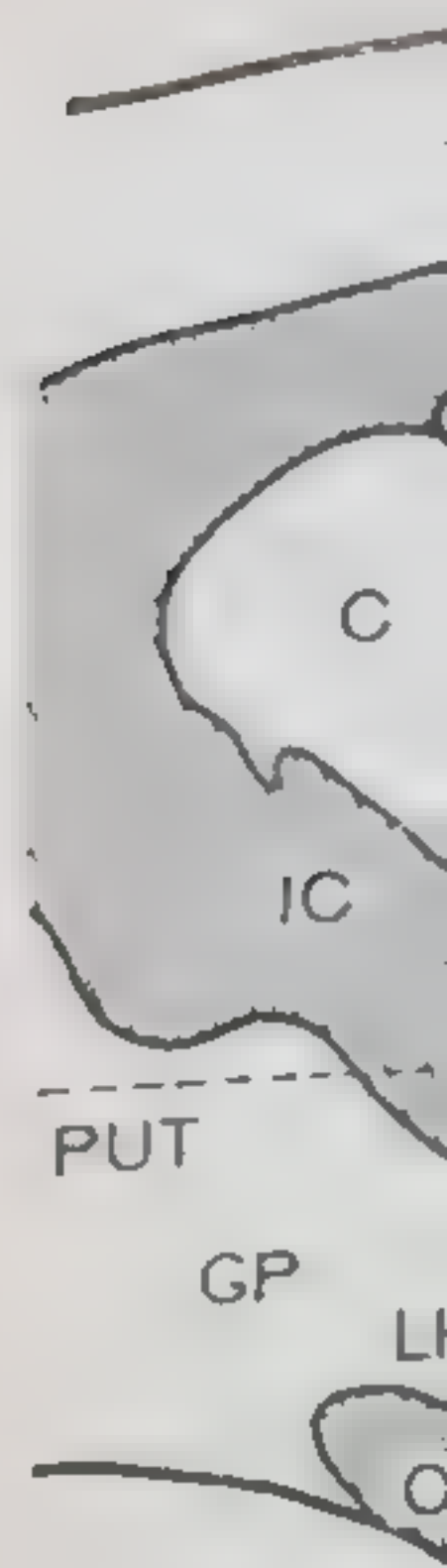
Как было показано выше, антиноцицептивные структуры расположены главным образом в стволе мозга, начиная от промежуточного мозга до продолговатого [Mayer D. J., 1979]. Ствол мозга известен также как сосредоточие точек, вызывающих при их электрораздражении феномен самостимуляции, позитивного подкрепления [Olds J., Peretz B., 1960]. Отсюда вытекало мнение, что антиноцицептивные эффекты связаны с активацией системы положительного подкрепления. Последующие наблюдения показали, что такое предположение оправдано лишь в некоторых случаях.

В структуре ЦСОВ обнаружены точки, электростимуляция которых вызывала и феномен самостимуляции и феномен анальгезии [Libman J. M. et al., 1973], но также были найдены точки, вызывающие изменения болевой чувствительности (но не дающие феномена самораздражения) и самораздражение без анальгезии [Mayer D. J., 1979].

Установлено, что реакция самостимуляции очень хорошо выражена при раздражении структур, содержащих большое количество энкефалинов, в частности ЦСОВ, перегородки, черной субстанции, бледного шара [Stein L., Belluzzi J., 1979]. Электрораздражение этих же областей, как указано выше, вызывает антиноцицептивный эффект. Характерно, что самостимуляция при электрораздражении этих точек ЦСОВ, перегородки и бледного шара дозозависимо угнетается налоксоном [Stein L., Belluzzi J., 1979], хотя, по данным Ю. Д. Игнатова и соавт. (1981), налоксон не изменяет интенсивности реакции самораздражения при стимуляции точек ЦСОВ. Примечательно, что из 19 точек данного образования ствола мозга, стимуляция которых вызывает как феномен самораздражения, так и антиноцицептивный эффект, введение морфина налоксонозависимо усиливало мультинейронную активность в 18. Из 13 аналогичных точек гипоталамуса лишь в 5 наблюдался налоксонозависимый активирующий эффект морфина [Urca G., Nahin R. L., 1978].

К налоксону очень чувствительны точки самостимуляции бледного шара и черной субстанции, в 7 раз менее чувствительны точки области синего пятна и в 11 раз — переднего мозгового пучка [Stein L., Belluzzi J., 1979]. По данным же Э. Э. Звартау (1979) и А. Л. Рылова (1981), налоксон вообще не вызывал изменений реакции самостимуляции при электрораздражении позитивных точек гипоталамуса, хотя морфин облегчал ее.

Следовательно, подкрепляющие системы мозга, оказывающие антиноцицептивный эффект, обладают как опиоидным механизмом активации, в большей степени относящимся к структурам среднего мозга, так и неопиоидным, характерным для передних отделов ствола мозга, в частности гипоталамуса. Установлено также, что только лейцин-энкефалин вызывает облегчение реакции самостимуляции, тогда как метио-



AI
Рис. 14. И
ядер талам
раздражит
точки лате
ровка: 50 м
нин-энке
[Игнатов
Актив
ламуса в
у крыс [Д
тау Э. Э.
se M. D.,
людей [Е
(1981), н
муляции
При наи
кроликов
ноцицепт
дило к у
в среднем
более чем
авт. (197
ное пода
ВП. парас
ответ на
(рис. 14).

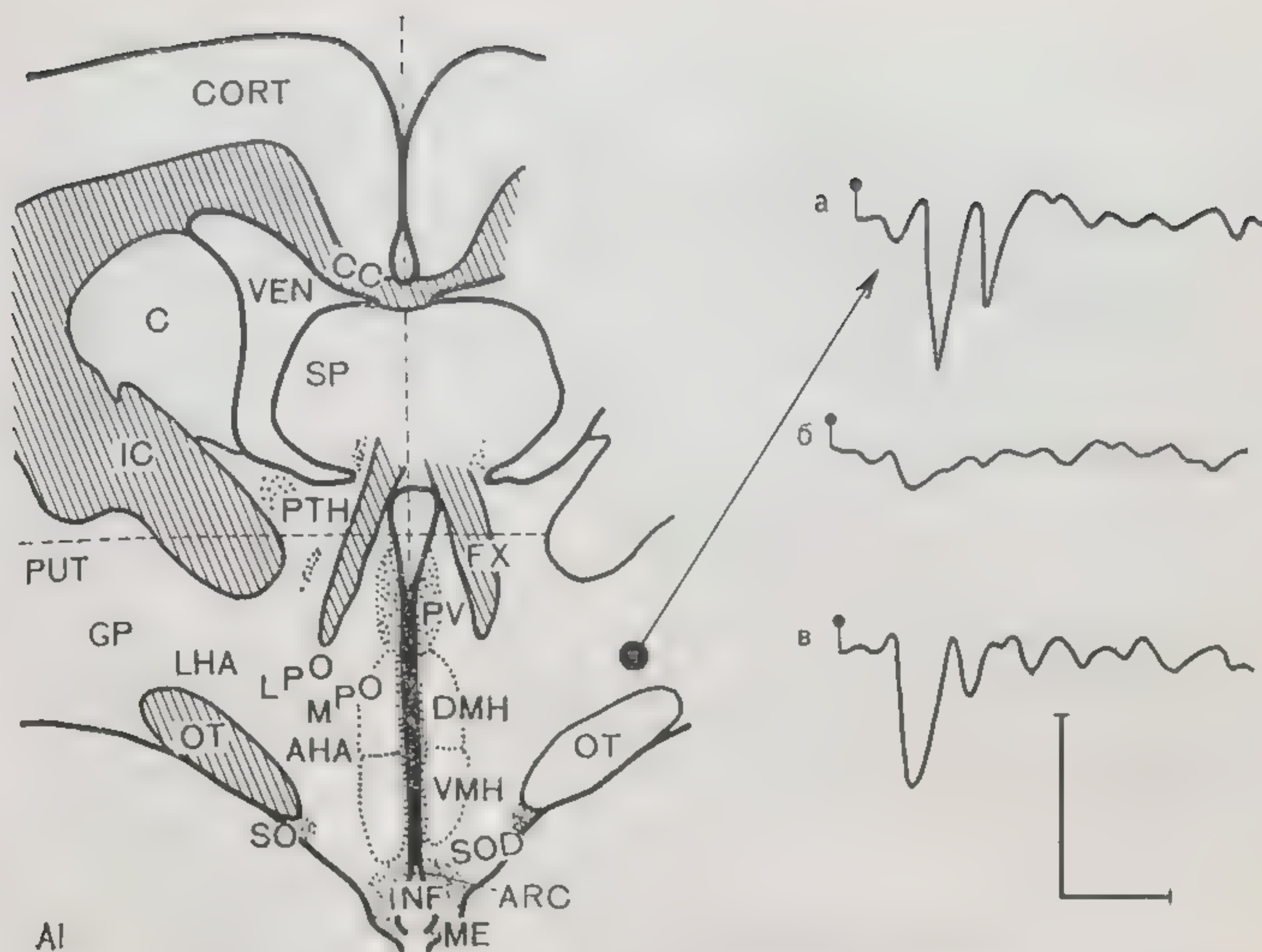


Рис. 14. Изменения ВП ($n=10$) парафасцикулярного комплекса ядер таламуса кролика в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель до (а), во время (б) и после (в) самостимуляции точки латерального гипоталамуса (отмечено стрелкой). Калибровка: 50 мс, 100 мкВ. Слева схема среза мозга [по Sawyer, 1954].

нин-энкефалин оказывает даже угнетающее действие [Игнатов Ю. Д. и др., 1981; Stein L., Belluzzi J., 1979].

Активация эмоциогенно-позитивных точек гипоталамуса вызывает снижение болевой чувствительности у крыс [Макаренко Ю. А., Бергесян Г. Г., 1978; Звартай Э. Э., 1979; Valenstein E. S., Beer B., 1962; Rose M. D., 1974], обезьян [Black P. et al., 1972] и у людей [Ervin F. et al., 1969]. По данным А. Л. Рылова (1981), интенсивность выраженности реакции самостимуляции различных точек гипоталамуса неодинакова. При наибольшей интенсивности самостимуляции у кроликов одновременное предъявление термального ноцицептивного раздражения (hot plate-тест) приводило к увеличению латентного периода его избегания в среднем в 7,4 раза (см. табл. 1), что соответствовало более чем 100% анальгезии по формуле Н. Акил и соавт. (1975). При этом наблюдалось практически полное подавление вторичного позитивного отклонения ВП парафасцикулярного комплекса ядер таламуса в ответ на ноцицептивный электрокожный стимул (рис. 14).

Характерно, что при электростимуляции позитивных точек гипоталамуса также наблюдаются изменения активности нейронов интраламинарных ядер таламуса, противоположные тем, которые проявляются в ответ на ноцицептивное раздражение [Keen J. J., 1973; Cassey K., Keen J. J., 1973]. Кроме того, установлено, что от латерального отдела гипоталамуса, при электростимуляции которого в опытах А. Л. Рылова наблюдалась наибольшая интенсивность реакции самостимуляции, идут нисходящие прямые пути к нейронам I, IV, V, VI и VIII слоев Рекседа заднего рога спинного мозга [Totoki T. et al., 1979], что предполагает блокаду проведения ноцицептивной импульсации и на уровне первой переключательной ее станции. Необходимо отметить, что антиноцицептивный эффект реакции самостимуляции в опытах А. Л. Рылова отмечался лишь в период самостимуляции и в пределах 40—60-й секунды после ее окончания, т. е. имел четко выраженный фазический характер.

При реакции самостимуляции, выраженной с меньшей интенсивностью (в 2 раза), латентный период по hot plate-тесту увеличивался лишь в 4 раза, что соответствовало 39—53% анальгезии по формуле Н. Аки и соавт. (1975). Наконец, при еще меньшей интенсивности реакции самостимуляции некоторых точек гипоталамуса достоверных изменений латентного периода по hot plate-тесту и изменений ВП не наблюдалось. Локализация точек гипоталамуса, дающих большую или меньшую интенсивность реакции самостимуляции и, следовательно, больший или меньший антиноцицептивный эффект, не имеет четких закономерностей в структурах гипоталамуса (рис. 15). По мнению М. Веуга (1974), ноцицептивный порог увеличивается только в том случае, если общий вход, вызванный как самостимуляцией, так и ноцицептивным раздражением, оценивается организмом в целом как позитивный, но данный порог не меняется, если вход в целом оценивается как негативный. Примечательно, что у животных, у которых реакция самостимуляции искусственно сочеталась с ноцицептивным электрокожным раздражением, введение налоксона (что приводит к увеличению болевого возбуждения) увеличивает длительность самостимуляции для компенсации усиления негативного входа [Witte D., Bada M., 1981].

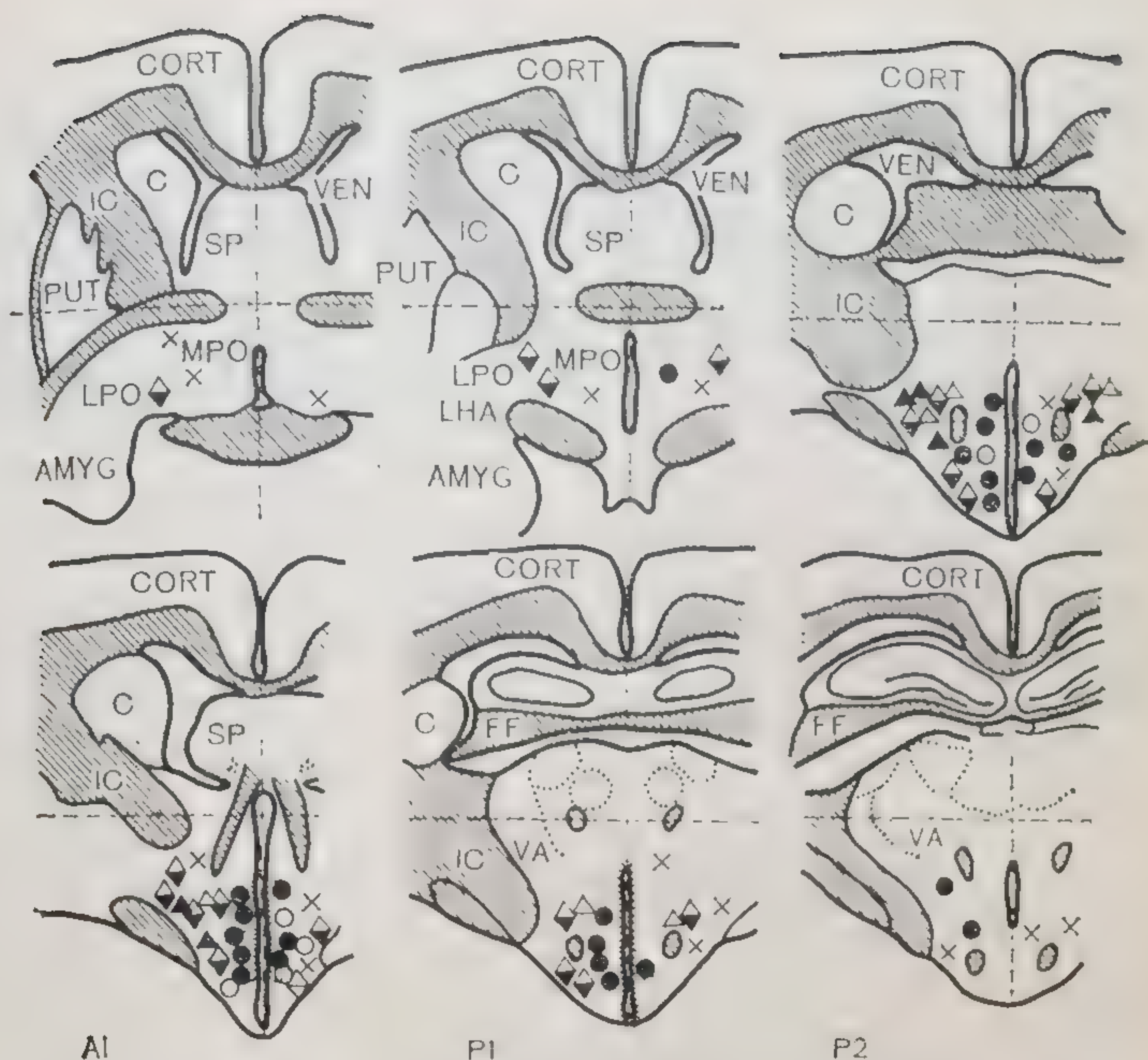


Рис. 15. Локализация позитивных эмоциогенных точек в структурах гипоталамуса (схемы срезов мозга по Sawyer, 1954), электростимуляция которых вызывает снижение болевой чувствительности (ромбы), состояние анальгезии (черные треугольники), отсутствие изменений болевой чувствительности (белые треугольники) и локализация негативных эмоциогенных точек, электростимуляция которых вызывает (черные кружки) и не вызывает снижения болевой чувствительности (белые кружки); x — нейтральные точки.

Таким образом, активация позитивных эмоциогенных точек гипоталамуса приводит к снижению болевой чувствительности, вплоть до состояния анальгезии. Однако эти опыты еще не дают ответа на вопрос, какими механизмами опосредуется данный антиноцицептивный эффект.

Последующие эксперименты, проведенные А. Л. Рыловым (1981), показали, что введение налоксона вызывало, во-первых, достоверное снижение латентного периода по hot plate-тесту (табл. 1), что свидетельствует о состоянии слабо выраженной гипералгезии, и, во-вторых, при самостимуляции сохранялся эф-

Таблица 1

Изменения порогов и интенсивности реакции самостимуляции (СС) при электрораздражении гипоталамических точек, а также латентных периодов по hot plate-тесту до и во время самостимуляции при введении различных фармакологических веществ, до и после разрушения ядер шва

Препарат воздействия	Порог СС (мкА)	Интенсивность СС (частота за 3 мин)	Латентный период (в секундах)	Латентный период при СС (в секундах)
До введения налоксона	73±5	154±18	19±2	87±15
Налоксон (0,6 мг/кг)	72±9	186±36	11±3 *	37±8 *
До введения налорфина	65±9	152±28	19±2	83±7
Налорфин (0,5 мг/кг)	58±16	172±19	14±2 *	48±14 *
До введения морфина	69±15	148±26	18±1	88±12
Морфин (1 мг/кг)	71±12	109±11 *	56±12 *	151±12 *
До введения ПХФА	83±28	178±40	19±2	90±12
ПХФА (500 мг/кг)	82±18	210±16	12±2 *	80±15
До введения аминазина	83±28	169±37	18±2	83±19
Аминазин (1 мг/кг)	155±15 *	31±19 *	12±2 *	13±2 *
До введения галоперидола	83±23	169±37	18±2	88±11
Галоперидол (1 мг/кг)	реакция отсутствует		14±2 *	—
До введения скополамина	83±19	161±34	19±2	75±12
Скополамин (0,1 мг/кг)	87±40	93±26 *	17±2	47±20 *
До разрушения ядер шва	86±6	188±19	19±1	68±3
Разрушение ядер шва	75±9	210±28	15±2 *	62±6

* Статистически достоверные изменения.

эффект увеличения латентного периода по данному тесту, но это увеличение было выражено на 30% меньше, чем до введения данного препарата (см. табл. 1). Следовательно, введение антагониста опиоидных пептидов уменьшало, но сохраняло антиноцицептивный эффект активации позитивных точек гипоталамуса. Аналогичное действие оказывал налорфин (табл. 1). Указанные результаты лишь частично совпадают с данными Э. Э. Звартау (1979), в опытах которого введение налоксона (5 мг/кг) крысам полностью блокировало антиноцицептивный эффект самораздражения. Однако в этих опытах доза налоксона была поч-

ти в 10 раз выше, что может обуславливать неспецифичность его влияния [North R., 1979].

Следует отметить, что в опытах А. Л. Рылова и введение морфина вызывало увеличение латентного периода по hot plate-тесту (см. табл. 1), но это увеличение при самостимуляции было на 30% меньше, чем до введения этого препарата. Следовательно, и налоксон, и морфин уменьшали антиноцицептивные эффекты самостимуляции, что может служить указанием на неспецифичность влияния опиоидной системы при активации исследуемых гипоталамических эмоциогенно-позитивных точек. Кроме того, введение блокатора синтеза серотонина — параклорфенилаланина (ПХФА) за 3 сут до опытов также не вызывало изменений порогов интенсивности реакции самостимуляции гипоталамических точек (см. табл. 1), но приводило к достоверному снижению латентных периодов по hot plate-тесту. Это свидетельствует о возникновении слабой гипералгезии, но при этом антиноцицептивный эффект электростимуляции позитивных точек гипоталамуса, вызывающий реакцию самораздражения, не изменялся.

Аналогичный эффект вызывало и разрушение ядер шва (см. табл. 1), указывающий, что серотонинергический механизм антиноцицепции, связанный с активацией ядер шва, не принимает заметного участия в опосредовании анальгезирующих эффектов активации позитивных эмоциогенных зон гипоталамуса. По данным других авторов, введение блокаторов синтеза серотонина, уменьшающих или блокирующих антиноцицептивные эффекты электрораздражения ядер шва, также не изменяет реакцию самостимуляции точек ЦСОВ [Игнатов Ю. Д. и др., 1981; Margules D. L., 1969; Akil H., Mayer D. J., 1972].

Таким образом, механизм реакции самостимуляции и ее антиноцицептивные эффекты на уровне позитивных эмоциогенных зон гипоталамуса не опосредуются ни через опиоидный, ни через серотонинергический механизмы в отличие от других структур ствола мозга, содержащих большое количество энкефалинов.

По данным А. Л. Рылова (1981), введение кроликам аминазина приводило к резкому угнетению интенсивности реакции самостимуляции и увеличению ее порогов, и в то же время латентный период по hot

plate-тесту незначительно, но достоверно уменьшался (см. табл. 1). Такое угнетение реакции самостимуляции под влиянием аминазина вызывало и резкое снижение антиноцицептивного эффекта (см. табл. 1). Более сильное угнетающее действие оказывал галоперидол, при введении которого реакция самостимуляции вообще не проявлялась, в связи с чем отсутствовал ее антиноцицептивный эффект. Характерно, что при принудительной стимуляции позитивных эмоциогенных зон гипоталамуса также наблюдается антиноцицептивный эффект, выражающийся, однако, в менее сильном увеличении латентного периода по hot plate-тесту (с 17 ± 1 — 19 ± 1 с до 27 ± 1 — 39 ± 3 с), но введение аминазина или галоперидола полностью нивелировало это увеличение [Рылов А. Л., 1981]. По-видимому, механизм активации позитивных эмоциогенных зон гипоталамуса и их антиноцицептивные влияния опосредуются через адренергические, возможно, через дофаминергические механизмы.

Наконец, введение скополамина, хотя и не изменяло порога самостимуляции, но приводило к снижению ее интенсивности (см. табл. 1). Это вызывало снижение ее антиноцицептивного эффекта (по оценке изменения латентного периода hot plate-теста) в среднем в $1\frac{1}{2}$ раза. Можно считать, что холинергический механизм принимает меньшее участие в формировании реакции самостимуляции гипоталамуса и ее антиноцицептивного эффекта. Установлено, что введение холиномиметиков, активирующих м-холинергические системы ствола мозга, также вызывает антиноцицептивные эффекты, и их действие блокируется холинолитиками, а не антагонистами морфина [Melys J. et al., 1969].

Установлено, что реакция самостимуляции, вызываемая электрораздражением позитивных точек гипоталамуса, облегчается введением норадреналина, адреналина, ацетилхолина, карбамилхолина [Livingstone R. B., 1968] и угнетается аминазином [Воробьева Т. М., 1978], системным и внутригипоталамическим введением метамизила [Крауз В. А., Лапина И. А., 1972] и системным — скополамина [Гороян Г. П., Калюжный Л. В., 1969].

Следует отметить, что у людей электрораздражение позитивных зон гипоталамуса приводило к воз-

никновению положительного эмоционального состояния, не связанного с какими-либо биологическими мотивациями [Sem-Jacobsen C. W., Torkildsen A., 1960], тогда как у животных феномен самораздражения при стимуляции гипоталамических точек вызывал и биологические мотивации, в частности пищевые или половые [Olds J., 1958; Coons E., Cruce J., 1968]. Стимуляция эмоциогенно-позитивных точек латерального отдела гипоталамуса у крыс слабым током вызывала проявления пищевых реакций животного, а усиление интенсивности тока — феномен самораздражения [Ball G. G., 1969]. Пищевая же депривация увеличивала интенсивность самораздражения тех точек, электрораздражение которых вызывало пищевое поведение [Hoebel B. G., 1969; Goldstein R. et al., 1970]. Следовательно, феномен самостимуляции у животных включает два компонента: мотивационный и эмоциональный, имеющие, по-видимому, различные химические механизмы.

Выявлено, что пищевые и питьевые реакции, в частности у кроликов, опосредуются главным образом через холинергические механизмы, так как показано, что центральные м-холинолитики блокируют у этих животных безусловный пищевой рефлекс [Калюжный Л. В., Захарова И. Н., 1966; Воронин Л. Г. и др., 1966; Вальдман А. В. и др., 1968, и др.]. Аналогичные данные наблюдаются у крыс [Brady J. V., 1959] и у собак [Григорян Г. Е., 1964]. Введение же центрального адренолитика не вызывало такой блокады [Иванова В. И., 1961; Григорян Г. Е., 1964; Воронин Л. Г. и др., 1966], в том числе пищевых реакций, вызванных электрораздражением латерального гипоталамуса [Козловская М. М., 1967]. Однако, как показали опыты А. Л. Рылова (1981), реакция самостимуляции при электрораздражении точек латерального отдела гипоталамуса резко угнетается при введении аминазина и особенно галоперидола и в значительно меньшей степени при введении скополамина (см. табл. 1). Это подтверждают данные других авторов, в опытах которых аминазин оказывал более сильное тормозное действие, чем амизил [Литвинова С. В., 1971].

Исходя из этих данных, можно предполагать, что сам феномен самостимуляции, отражающий эмоциональный компонент, опосредуется преимущественно

через адренергический механизм, а его мотивационная, в частности пищевая, основа — преимущественно через холинергический и тем самым модулирует сопряженный эмоциональный. Так, пищевая депривация усиливала реакцию самораздражения, а введение фенамина подавляло пищевое поведение, но увеличивало интенсивность самостимуляции [Hoebel B. G., 1969]. Следовательно, можно думать, что антиноцицептивные эффекты активации эмоциогенно-позитивных зон гипоталамуса могут опосредоваться через холинергический механизм, связанный с мотивационным возбуждением, и в большей степени через адренергический механизм, связанный с эмоциональным возбуждением, которое может возникать при более сильном мотивационном возбуждении. Показано, например, что снижение ноцицепции возникает при пищевых реакциях после суточной пищевой депривации [Vallenstein E., Beer B., 1962], причем вызванное голодом снижение болевой чувствительности уменьшалось как после введения налоксона, так и после насыщения животного [McGivern R., Berntson G., 1980]. В свою очередь инъекция метионин-энкефалина и β -эндорфина увеличивала потребление пищи, что купировалось налоксоном [Grandison L., 1977].

Примечательно, что при таком положительном эмоциональном возбуждении, которое вызывается стимуляцией вагины у крыс, возникшая анальгезия исчезала при введении не налоксона, а блокатора норадреналина [Komisaruk B. R., Wallman J., 1977].

Таким образом, подкрепляющие системы мозга оказывают четкий фазический антиноцицептивный эффект, механизм которого гетерогенен в зависимости от локализации в структурах головного мозга и, вероятно, зависит от функционального значения позитивных эмоциогенных точек. По-видимому, позитивные эмоциогенные точки, формирующие положительное эмоциональное состояние без отношения к мотивационному возбуждению, оказывают антиноцицептивное влияние преимущественно через опиоидный механизм, те же позитивно-эмоциогенные точки, которые формируют положительное эмоциональное состояние, связанное с мотивационным возбуждением, осуществляют антиноцицептивное влияние преимущественно через адренергический механизм. Последний модулирует

ется холинергическим механизмом, непосредственно связанным с мотивационным возбуждением.

Как показали наши эксперименты, активация латерального отдела гипоталамуса наблюдается и в ответ на условный сигнал при выработанном пищедобывательном условном рефлексе у кроликов [Калюжный Л. В., 1969]. Это указывает на возможность снижения болевой чувствительности по указанному выше механизму в ответ на условный пищевой раздражитель. Возможно, что именно этим механизмом объясняется отсутствие безусловного оборонительного рефлекса у собак в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель, если он служит условным сигналом пищевого рефлекса, как это наблюдалось еще в опытах М. Н. Ерофеевой (1912), выполненных в лаборатории И. П. Павлова. Данный механизм имеет, по-видимому, важное приспособительное значение, так как позволяет организму не реагировать на ноцицептивные раздражители ради удовлетворения другой, возможно, в данный момент более жизненно важной биологической потребности.

Регуляция болевой чувствительности при активации отрицательных эмоциогенных зон головного мозга

Известно, что, кроме позитивных эмоциогенных точек головного мозга, раздражение которых вызывает феномен самораздражения, имеются негативные точки, при стимуляции которых возникают аверсивные реакции животных [Olds M. E., Olds J., 1963]. Наибольшее количество таких точек обнаружено в гипоталамусе, особенно в вентромедиальном его отделе и пограничных областях [Милнер П., 1973]. Стимуляция этих точек у кошек вызывает поведение типа ярости, бегства, а у людей — состояния страха, гнева и ужаса [Sem-Jacobsen C. W., Torkildsen A., 1960]. Аналогичные аверсивные точки описаны в миндалине, ЦСОВ [Fernandez de Molina H., Hunseperger R., 1962], медиально-дорсальной области таламуса [Roberts W. W., 1962], покрышке, гиппокампе, латеральной области таламуса [Милнер П., 1973], ретикулярной формации [Cassey K., Keen J. J., 1973] и т. д.

Как показали экспериментальные исследования А. В. Вальдмана и М. М. Козловской (1969), М. М. Коз-

ловской (1974), предшествующее электрораздражение перивентрикулярных структур гипоталамуса, вызывающее лишь ориентировочную реакцию животных, не приводило к заметным изменениям ноцицептивных реакций. Однако электрораздражение гипоталамических структур, которое вызывало эмоциональное состояние типа тревоги, обуславливало отчетливое проявление ноцицептивной реакции даже на электрокожное раздражение, до стимуляции гипоталамуса приводящее лишь к ориентировочному рефлексу, т. е. находящееся ниже ноцицептивного порога. Характерно, что и «естественное» неболевое сдавление кожи у крыс, но вызывающее состояние тревоги, приводит на несколько минут к гипералгезии [Hayes R. L. et al., 1978; Vidal C. et al., 1982].

По данным А. Л. Рылова (1981), электростимуляция аверсивных точек гипоталамуса, вызывающих состояние, сопровождающееся реакциями бегства и вокализацией, приводила к определенным изменениям болевой чувствительности, но эти изменения были разнонаправленными и зависели от силы электрораздражения данных точек и, следовательно, от того состояния, которое вызывала данная стимуляция. Так, электрораздражение негативных эмоциогенных точек гипоталамуса силой тока, вызывающей поведенческую реакцию настораживания, приводило к достоверному уменьшению латентного периода ноцицептивной реакции по hot plate-тесту с 19 ± 1 с до 15 ± 1 с ($p < 0,01$), что свидетельствует о возникновении состояния гипералгезии. Это же электрораздражение гипоталамуса вызывало также увеличение амплитуды вторичного положительного отклонения ВП парафасцикулярного комплекса ядер таламуса в ответ на ноцицептивный электрокожный стимул на 30—60% (рис. 16).

Аналогичные результаты наблюдались в опытах Е. В. Голанова, Л. В. Калюжного (1978), в которых электрораздражение вентромедиальной области гипоталамуса приводило к увеличению в среднем в 2 раза амплитуды и длительности (в среднем в $1\frac{1}{2}$ раза) вторичного позитивного отклонения ВП данной структуры таламуса в ответ на электрокожный ноцицептивный раздражитель (см. рис. 17), что также указывает на возникновение гипералгезии. Примечательно, что при электрораздражении аверсивных точек, располо-



АРС

Рис.
ядер
разд
циог
стора
живо
(г).
Sayw

жен
тора
орие
набл
роно
данн
жен
С
цного
тала
цию
ного
пара
вет
лов
измер

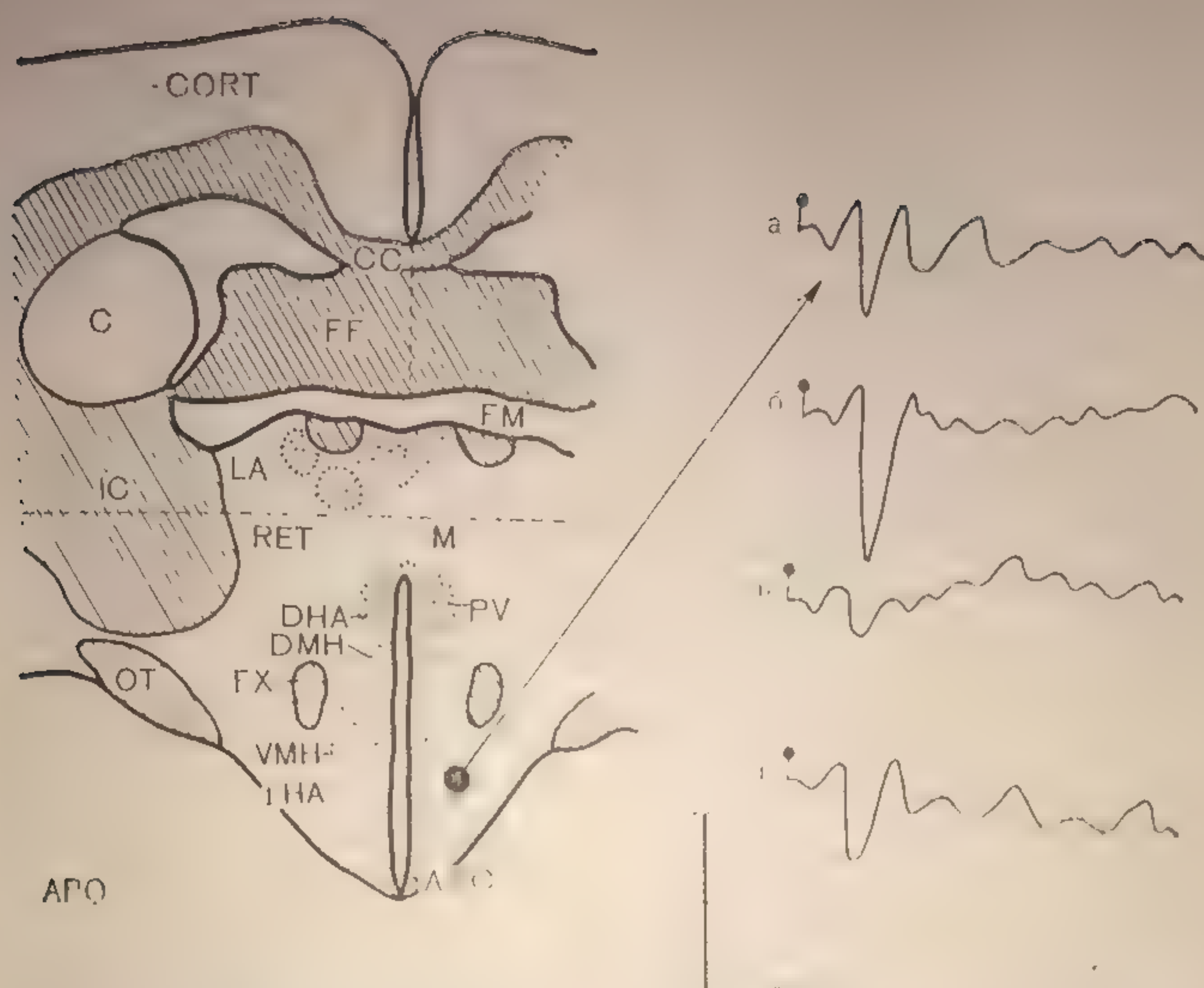


Рис. 16. Изменения ВП ($n=10$) парафасцикулярного комплекса ядер таламуса кролика в ответ на ноцицептивное электрокожное раздражение до (а), во время электростимуляции негативной эмоциогенной точки (отмечено стрелкой), вызывающей реакцию настораживания животного (б), вызывающей аверсивную реакцию животного (в) и через 3 мин после внутримозговой стимуляции (г). Калибровка: 100 мс, 50 мкВ. Слева схема среза мозга [по Saywer, 1954].

женных в ретикулярной формации среднего мозга, которая, как известно, считается основным субстратом ориентировочного рефлекса [Виноградова О. С., 1961], наблюдались аналогичные изменения активности нейронов интраламинарных ядер таламуса в ответ на данную электростимуляцию и ноцицептивные раздражения [Keen J. J., 1973].

Следует отметить, что электрораздражение эмоциогенно-позитивных или «нейтральных» точек гипоталамуса, вызывающее также ориентировочную реакцию у кроликов, не приводило к изменениям латентного периода по hot plate-тесту или амплитуды ВП парафасцикулярного комплекса ядер таламуса в ответ на ноцицептивный электрокожный стимул [Рылов А. Л., 1981]. Это свидетельствует об отсутствии изменений болевой чувствительности.

Следовательно, поведенческая реакция настораживания, или ориентировочная реакция, может иметь различную эмоциональную основу, в связи с чем наблюдаются различные изменения болевой чувствительности. Это положение подтверждает концепцию П. К. Анохина (1956), что «arousal» имеет гетерогенные механизмы в зависимости от биологического значения вызывающего его раздражителя. Различный механизм «arousal» в зависимости от биологического значения раздражителя и соответствующие ему изменения болевой чувствительности имеют, по-видимому, определенное приспособительное значение для организма, так как состояние гипералгезии при биологически-отрицательном состоянии «arousal» содействует лучшему выделению и распознаванию опасных (в том числе ноцицептивных) раздражителей внешней среды, а значит — формированию защитных реакций организма. В то же время эмоциональные переживания отрицательного характера могут и снижать болевую чувствительность.

По данным А. Л. Рылова (1981), электрораздражение отрицательных эмоцогенных точек гипоталамуса у кроликов, вызывающее четкие поведенческие аверсивные реакции животного, приводило в последствии к достоверному увеличению латентного периода по hot plate-тесту в среднем с 16 ± 1 — 19 ± 2 с до 33 ± 2 — 36 ± 3 с, что соответствовало снижению болевой чувствительности по формуле Н. Акил и соавт. (1975) на 16—21%. При этом степень снижения болевой чувствительности была обратно пропорциональна порогам электростимуляции аверсивных точек гипоталамуса. Наименьшим порогом обладали точки медиальных структур гипоталамуса, бóльшим — точки латерального, переднего и дорсального отделов гипоталамуса, а электрораздражение некоторых эмоцогенных отрицательных точек вообще не приводило к изменениям болевой чувствительности, оцениваемой по данному поведенческому показателю (см. рис. 15). Необходимо также отметить, что описываемые изменения болевой чувствительности наблюдались в пределах 40—50 с после выключения электростимуляции гипоталамуса, что свидетельствует о ее фазическом характере.

Снижение ноцицепции при электростимуляции

авер
ко по
Как
стиму
тала
ков,
втор
лярн
кожн
прич
30%)
гипот
нения
стиму
измер
преде
В
элект
муса
вокал
ронов
в отв
тель
личес
актив
ацети
вует
ции
ции.
дела
актив
мозга
блока
уровн
То
не то
при эл
ной ф
нижни
del J.
точки
Та
прово
обусло

аверсивных точек гипоталамуса наблюдалось не только по оценке hot plate-теста, но и по изменениям ВП. Как показали опыты А. Л. Рылова (1981), электростимуляция отрицательных эмоциогенных точек гипоталамуса, вызывающая аверсивные реакции у кроликов, приводила также к уменьшению амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП парафасцикулярного комплекса ядер таламуса в ответ на электрокожный ноцицептивный раздражитель (см. рис. 16), причем наибольшее снижение амплитуды (до 14—30%) наблюдалось при электростимуляции тех точек гипоталамуса, которые вызывали и наибольшие изменения латентного периода по hot plate-тесту. Электростимуляция же других точек приводила к меньшему изменению амплитуды данного компонента ВП — в пределах 75—94% от исходных значений.

В опытах И. В. Орлова и А. Н. Кравцова (1979) электростимуляция вентромеднальных ядер гипоталамуса у кроликов, вызывающая аверсивные реакции с вокализацией, приводила к угнетению активности нейронов парафасцикулярного комплекса ядер таламуса в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель (рис. 17) и к уменьшению в среднем на 50% количества нейронов данного комплекса, реагирующих активацией на микроэлектрофоретическое подведение ацетилхолина (см. рис. 17). Это также свидетельствует о блокаде проведения ноцицептивной импульсации на уровне конечной ее переключательной станции. При электрораздражении вентромеднального отдела гипоталамуса имеет место угнетение спонтанной активности V слоя нейронов заднего рога спинного мозга [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976], т. е. блокада проведения ноцицептивной импульсации и на уровне ее первой переключательной станции.

Торможение ноцицептивных реакций наблюдалось не только при стимуляции гипоталамуса, но также при электрораздражении латеральной части ретикулярной формации [Carstens E., Zimmerman M., 1980] и нижних отделов ствола мозга [McCreery D., Bledel J., 1975], где также сосредоточены аверсивные точки [Cassey K. L., Keen J. J., 1973].

Таким образом, аверсивные реакции животных сопровождаются снижением болевой чувствительности, обусловленным блокадой проведения ноцицептивной

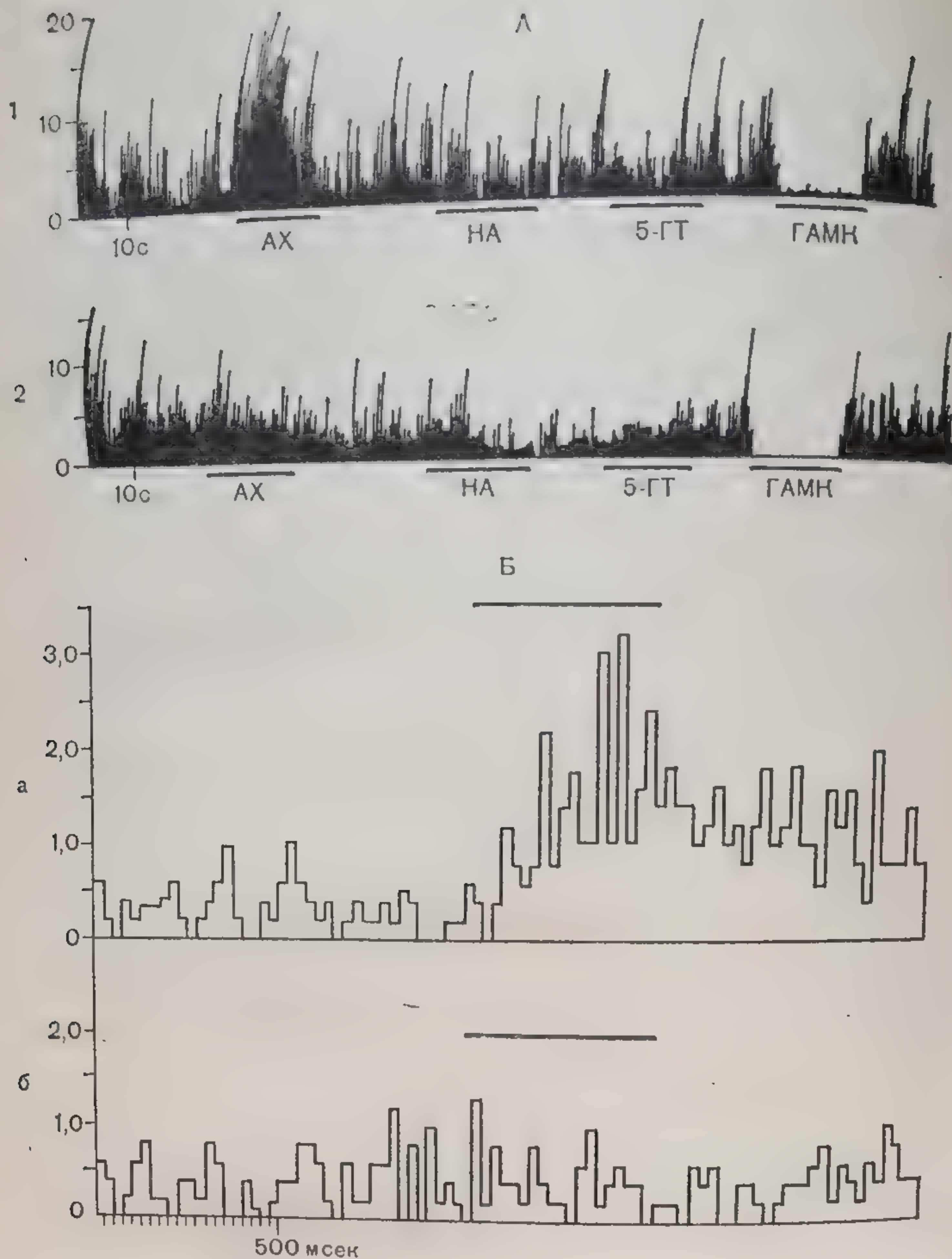


Рис. 17. Изменения спонтанной активности нейрона (А) парафасцикулярного комплекса ядер таламуса кролика при микроэлектрофорезе ацетилхолина (АХ), норадреналина (НА), 5-гидрокситриптамина (5-ГТ) и ГАМК до (1) и во время (2) электростимуляции отрицательной эмоциогенной точки гипоталамуса. Изменения активности нейрона (Б) парафасцикулярного комплекса ядер таламуса кролика в ответ на ноцицептивное электрокожное раздражение (горизонтальная черта) до (а) и во время (б) электростимуляции отрицательной эмоциогенной точки гипоталамуса. Перистимульная гистограмма ($n=10$). По оси абсцисс — время в миллисекундах, по оси ординат — количество импульсов за 25 мс (опыты А. Н. Кравцова).

импульс
ханизм
ротон
механ

В о
налог
ги эле
са (та
ров, п
аверс
дорса
куляр
Kiser
дение
ций п
ного м
feldt J
(1975)
шие д
сию и
аверс

Вв
анти
сивны
рактор
ция за
щая к
чением
измен
мозга
актив
ответ
латера
не бл
тап М
что а
отриц
опосре
цептик

По
кам за
первы
точек
стовер

импульсации, в связи с чем представляют интерес механизмы данной блокады и ее связи с опиоидным, серотонинергическим или другими нейрехимическими механизмами антиноцицепции.

В опытах А. Л. Рылова (1981) введение налоксона, налорфина или морфина кроликам не изменяло пороги электростимуляции аверсивных точек гипоталамуса (табл. 2). Это подтверждают данные других авторов, показавших, что налоксон (2 мг/кг) не изменяет аверсивные реакции у крыс при электрораздражении дорсальной области ЦСОВ, вентральной части ретикулярной формации и латеральной области покрышки [Kiser R. S., German D. C., 1978]. Точно так же введение морфина не влияет на пороги аверсивных реакций при электрораздражении других отделов головного мозга [Rosenfeldt J. P., Kowatch R., 1975; Rosenfeldt J. P., Holzman B. S., 1977]. По данным А. Pert (1975), R. S. Kiser, D. C. German (1978), только большие дозы морфина (15 мг/кг), вызывающие каталепсию и седативные эффекты, приводили к угнетению аверсивных реакций у животных.

Введение налоксона или налорфина не изменяло антиноцицептивные эффекты электростимуляции аверсивных точек гипоталамуса [Рылов А. Л., 1981]. Характерно, что у людей периодическая электростимуляция заднемедиальных отделов гипоталамуса, приводящая к уменьшению болей и сопровождающаяся увеличением АД и учащением сердцебиений, не вызывала изменений содержания β -эндорфина в III желудочке мозга [Mayanagi Y. et al., 1982]. Эффект подавления активности нейронов заднего рога спинного мозга в ответ на ноцицептивное раздражение при стимуляции латеральной области ретикулярной формации также не блокировался налоксоном [Carstens E., Zimmerman M., 1980]. Все эти данные свидетельствуют о том, что анальгезирующие эффекты электростимуляции отрицательных эмоциогенных точек ствола мозга не опосредуются через опиоидный механизм антиноцицептивной системы.

По данным А. Л. Рылова (1981), введение кроликам за 3 сут до исследования ПХФА вызывало, во-первых, уменьшение порога стимуляции аверсивных точек гипоталамуса и, во-вторых, небольшое, но достоверное уменьшение латентного периода по hot pla-

Таблица 2

Изменения порогов электростимуляции аверсивных точек гипоталамуса и латентных периодов по hot plate-тесту у кроликов до и после электрораздражения аверсивных точек при введении различных фармакологических веществ

Препарат	Порог электро- стимуляции аверсивных точек (мкА)	Латентный период hot plate до стимуляции аверсивных точек (в се- кундах)	Латентный период hot plate после стимуля- ции аверсивных точек (в секун- дах)
Налоксон (0,4 мг/кг)			
до введения	84±20	19±2	33±6
после введения	62±24	11±3 *	22±4
Налорфин (0,5 мг/кг)			
до введения	82±20	19±2	33±6
после введения	78±11	14±2 *	25±3
Морфин (1 мг/кг)			
до введения	93±24	18±1	33±5
после введения	89±18	56±12 *	104±17 *
Аминазин (1 мг/кг)			
до введения	90±28	18±2	32±6
после введения	365±43 *	12±2 *	13±2 *
Галоперидол (1 мг/кг)			
до введения	90±28	18±2	32±6
после введения	440±127 *	14±2 *	16±5 *
Скополамин (0,1 мг/кг)			
до введения	76±24	19±2	38±8
после введения	109±32	17±2	51±13 *
ПХФА (500 мг/кг)			
до введения	99±26	19±2	35±5
после введения	60±6 *	12±1 *	31±7

* Статистически достоверные изменения ($p < 0,01$).

те-тесту (см. табл. 2). Вместе с тем введение ПХФА не снижало антиноцицептивный эффект электростимуляции отрицательных эмоциогенных зон гипоталамуса (см. табл. 2). Характерно, что и разрушение ядер шва также не приводило к изменению антиноцицеп-

тивног
таламу
низм а
роли в
тельны

При
ноцице
ных зо
но уси
ное дей
связано
тем сам
ных зо
Характ
[Гороя
уменьш
при это
нием ве
чалась.

Авер
цией от
са, резк
перидол
личивал
данным
ные реа
таламус
введение
Ведяев
1969, и
вения р
1971]. А
ный и б
[Тегнав
тивирует
таламус
ные и то
[Щелку
тивополо
свидетел
муса опо
ский мех
эффекты
ни скопо

тивного эффекта стимуляции аверсивных точек гипоталамуса. По-видимому, серотонинергический механизм антиноцепции также не играет существенной роли в анальгезирующих эффектах активации отрицательных эмоциогенных зон мозга.

При исследовании влияния скополамина на антиноцептивные эффекты электростимуляции негативных зон было установлено, что скополамин достоверно усиливает эти эффекты (см. табл. 2). Однако данное действие скополамина, по-видимому, может быть связано с угнетением активации позитивных зон и тем самым с превалированием активации отрицательных зон, что и вызывает усиление антиноцепции. Характерно, что в наших более ранних экспериментах [Гороян Г. П., Калюжный Л. В., 1969] скополамин уменьшал интенсивность реакции самостимуляции, но при этом аверсивная реакция, вызванная раздражением вентромедиального отдела гипоталамуса, облегчалась.

Аверсивные реакции, вызванные электростимуляцией отрицательных эмоциогенных точек гипоталамуса, резко угнетались при введении аминазина и галоперидола [Рылов А. Л., 1981], порог их при этом увеличивался в 4—5 раз (см. табл. 2). Это совпадает с данными других авторов, показавшими, что аверсивные реакции, вызванные электрораздражением гипоталамуса и других структур мозга, угнетаются при введении аминазина и стелазила [Алликметс Л. Х., Ведяев Ф. П., 1966; Гороян Г. П., Калюжный Л. В., 1969, и др.]. Галоперидол повышает порог возникновения реакции агрессии у крыс [Крылов С. С. и др., 1971]. Аминазин и галоперидол резко угнетают условный и безусловный оборонительные рефлексy у крыс [Ternava I., Szekely J., 1980]. Напротив, амфетамин активизирует структуры вентромедиального отдела гипоталамуса [Bourtat M., 1963], облегчает оборонительные и тормозит пищевые безусловные реакции у крыс [Щелкунов Е. Л., 1962], а аминазин оказывает противоположный эффект [Григорян Г. Е., 1964]. Все это свидетельствует о том, что аверсивные зоны гипоталамуса опосредуют свое возбуждение через адренергический механизм. Поскольку данные антиноцептивные эффекты не блокировались ни налоксоном, ни ПХФА, ни скополамином, а только адренолитиками, можно

думать, что адренергический механизм является самостоятельным механизмом антиноцицепции при активации отрицательных эмоциогенных зон гипоталамуса.

Примечательно, что описаны прямые проекции от гипоталамуса к нейронам заднего рога спинного мозга, которые имеют катехоламиновую природу [Blessing W. W., Chalmers I., 1979].

Адренергический антиноцицептивный механизм, по-видимому, присущ не только отрицательным эмоциогенным зонам гипоталамуса, но и другим структурам головного мозга. Так, установлено, что антиноцицептивные эффекты электростимуляции латеральных отделов ретикулярной формации не блокируются при введении ПХФА [Carstens E. et al., 1981] и налоксона, но блокируются α -адреноблокатором — фентоламином — и β -адреноблокатором — пропранололом [Carstens E., Zimmerman M., 1980]. Показаны также тормозные нисходящие норадренергические пути от латерального ретикулярного ядра, терминали которого идут по вентральному и латеральному канатикам спинного мозга к нейронам его заднего рога [Dahlström A., Fuxe K., 1965; Yaksh T. L., Ruda T., 1978].

Введение норадреналина в субарахноидальное пространство спинного мозга также вызывает состояние анальгезии, которое блокируется феноксифенамином [Kuraishi Y. et al., 1979], а микроэлектрофоретическое подведение норадреналина к нейронам заднего рога спинного мозга угнетает их реакции на ноцицептивный и в меньшей степени на пенициллиновый раздражители [Belcher C. et al., 1978]. Наконец, показано, что норадреналин уменьшает возбудимость С-волокон первичных кожных афферентов у кошек [Jeftinija S. et al., 1981].

Таким образом, имеется эндогенный самостоятельный адренергический механизм антиноцицепции, связанный с активацией отрицательных эмоциогенных зон мозга. Данный механизм также, по-видимому, имеет приспособительное значение, так как позволяет организму в стрессовых ситуациях пренебрегать воздействиями ноцицептивных раздражителей и тем самым отдавать все силы на борьбу за сохранение жизни: при эмоциях страха спастись бегством, при эмоциях гнева — агрессией.

В то же время данный механизм может разнонаправленно изменять болевую чувствительность в зависимости от степени активации отрицательных эмоциональных зон гипоталамуса. Это может быть связано и с их активацией в различных структурах мозга, хотя в обоих случаях, по-видимому, функционирует один и тот же адренергический механизм. Указанное положение согласуется с данными В. В. Закусова (1969), показавшего, что катехоламины способны в малых дозах облегчать, а в больших дозах затруднять суммацию импульсов в ЦНС.

Глава IX. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НОЦИЦЕПТИВНЫХ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫХ СИСТЕМ

Как следует из приведенных выше данных, эндогенные механизмы, регулирующие болевую чувствительность, гетерогенны. Они связаны с функциями различных образований ЦНС и опосредуются различными нейрохимическими механизмами. Примечательно, что почти все эти механизмы участвуют в активации или угнетении ноцицептивной импульсации уже на уровне ее первой переключательной станции — нейронов заднего рога спинного мозга.

На нейроны заднего рога спинного мозга конвергируют множество активирующих и тормозных, восходящих и нисходящих влияний, каждое из которых, по-видимому, влияет на переключательные функции данной релейной станции болевой импульсации и тем самым на уровень болевого возбуждения [Zimmetman M., 1979]. Так, выделение вещества Р, брадикинина, гистамина, соматостатина усиливает ноцицептивную импульсацию, а катехоламины, серотонин, энкефалины, ГАБА, глицин, эндорфины, ацетилхолин, окситоцин, нейротензин, ангиотензин — ее угнетают.

Здесь следует учитывать и влияние сенсорной импульсации, и импульсации, идущей от ретикулярной формации, коры больших полушарий, и от эмоциональных центров. Все они также могут изменять на данном уровне проведение ноцицептивной импульсации. Следовательно, на переключательный механизм ноцицептивной импульсации воздействует поток импульсов, где может доминировать любой из рассматриваемых механизмов в зависимости и от функцио-

нального состояния организма, и от совокупности и силы воздействующих на него раздражителей.

Однако хорошо известно, что все эти вещества, являясь эндогенными, постоянно вырабатываются в организме в большем или меньшем количестве и, следовательно, могут оказывать какое-то постоянное действие на функциональное состояние нейронов ноцицептивной системы, что, возможно, и определяет в конечном счете порог болевого возбуждения.

Тоническое влияние антиноцицептивной системы

Для доказательства тонических влияний антиноцицептивной системы наиболее адекватным следует признать функциональное или морфологическое выключение того или иного ее механизма, а также прерывание всех тормозных влияний на том или ином уровне ноцицептивной системы.

При искусственных моделях выключения опиоидного механизма антиноцицепции с помощью налоксона было установлено, что введение этого вещества здоровым людям вызывает слабый гипералгезирующий эффект [Lasagna L. 1965], а также усиление болевых ощущений на один и тот же по интенсивности болевой раздражитель; это сопровождается увеличением амплитуда коррелируемых с болью компонентов ВП в ответ на него [Buchsbaum M. E. et al., 1977]. У людей с послеоперационными болями введение налоксона приводило к усилению болевых ощущений по сравнению с placebo [Iracely R. H., Dubner R., 1981].

Гипералгезирующий эффект налоксона был показан у крыс [Jacob J. J. et al., 1974; Pilcher Ch. W., 1980]. Интересно, что при введении налоксона беременным крысам за 5 сут до родов наблюдалась гипералгезия у новорожденных крысят, оцениваемая по hot plate-тесту [Monder H. et al., 1979]. В опытах, проведенных в нашей лаборатории А. Л. Рыловым (1981) на кроликах, было установлено, что введение налоксона или налорфина приводило к уменьшению латентного периода по hot plate-тесту (см. табл. 1, 2). Это соответствовало увеличению болевой чувствительности в среднем на 7% по формуле [H. Akil и соавт., 1975]. Уменьшение латентного периода по tail-flick-тесту с $8,2 \pm 0,8$ с до $6,4 \pm 0,3$ с и увеличение амплитуды вто-

ричного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель в среднем на 6% при введении налоксона наблюдала М. А. Кузнецова (1982).

Введение налоксона вызывало усиление (в среднем на 17%) ответов нейронов заднего рога спинного мозга на электрораздражение С-волокон, тогда как ответы нейронов на стимуляцию A_{α} -волокон не изменялись [Bars D. et al., 1981]. В то же время следует отметить, что в ряде работ не было отмечено изменений болевой чувствительности при введении налоксона [El-Sobsky A. et al., 1976; North M. A., 1978; Davis G. C. et al., 1979; Woolf C., 1980; Kiser V., Guilbaud G., 1981], что будет обсуждено ниже.

Увеличение болевой чувствительности наблюдалось в некоторых экспериментах и при разрушении опиоидных антиноцицептивных структур. Так, в опытах С. Vidal и J. J. Jacob (1980) было установлено, что введение налоксона крысам вызывало гипералгезирующий эффект по tail-flick-тесту, вокализации на ноцицептивный стимул и в последствии. Однако более сильная гипералгезия возникала через 4 сут после повреждения паравентрикулярных структур гипоталамуса: двустороннего разрушения дорсомедиальных и дорсальных областей вентромедиальных ядер гипоталамуса, т. е. областей, содержащих энкефалины. Менее выраженный гипералгезирующий эффект наблюдался при разрушении вентромедиальных ядер и аркуатного ядра, т. е. именно тех областей, где отмечается большое количество эндорфинов [Bloom F. T. et al., 1979]. Гипералгезия, вызванная этими разрушениями, сохранялась в течение 10 сут и более. Разрушение же медиального пучка переднего мозга и перегородки также вызывало гипералгезию, но выраженную в меньшей степени, чем разрушение указанных выше областей гипоталамуса [Vidal C., Jacob J. J., 1980]. Установлено, что и при разрушении гипофиза (без повреждения гипоталамических образований) также наблюдается снижение порога боли, определяемого по tail-flick-тесту на 13% и по тесту вокализации на 30% [Vidal C. et al., 1982].

Опыты, проведенные в нашей лаборатории Г. В. Торгановой (1980), показали, что после двустороннего разрушения дорсомедиальных ядер гипоталамуса из-

меняется спонтанная и вызванная активность отдельных нейронов парафасцикулярного комплекса ядер таламуса. Большинство нейронов данной области не реагировало на ноцицептивный стимул и реагировало либо активацией, либо торможением активности на ноцицептивное электрокожное раздражение. В последнем случае частота импульсации нейронов в среднем составляла 2,6 имп/с, а при предъявлении ритмического ноцицептивного стимула — 0,8 имп/с. После двустороннего разрушения дорсомедиальных ядер гипоталамуса частота спонтанной активности снизилась до 1,2 имп/с и достоверно не отличалась от частоты, которая наблюдалась в ответ на ноцицептивную стимуляцию до повреждения указанных структур. При предъявлении же ноцицептивного раздражителя после разрушения дорсомедиальных ядер гипоталамуса активность нейрона вообще не прослеживалась и снова начинала проявляться только через несколько минут (см. рис. 9). Характерно, что в отдельных нейронах таламуса, до разрушения не реагирующих на ноцицептивный стимул, после разрушения дорсомедиальных ядер гипоталамуса проявилась реакция активации (рис. 18). Это свидетельствует о снижении порогов возбуждения некоторых «ноцицептивных» нейронов парафасцикулярного комплекса ядер таламуса.

Таким образом, блокада опиатных рецепторов налоксоном или разрушение опиоидных структур мозга, т. е. выключение или снижение активности опиоидного механизма эндогенной антиноцицептивной системы, приводит к состоянию гипералгезии. Это может свидетельствовать о том, что опиоидная система оказывает тоническое тормозное влияние на ноцицептивную систему. Снижение же этого влияния приводит и к снижению порога боли, что может быть вызвано и функциональными колебаниями активности опиоидной системы.

Так, установлено, что в плазме и спинномозговой жидкости постоянно присутствует определенное количество фракций опиоидов [Sherman J. E., Liebeskind J. C., 1980; Almay B. G. et al., 1980; Miller B. E., et al., 1980], и у людей с более низким порогом боли наблюдается снижение фракции I β -эндорфина в спинномозговой жидкости [Terenius L., 1979]. Подобные изменения наблюдаются и у



Рис.
куля
тивн
и по
гипо
нат —

люди
ring
et a
коле
в с
der
cyto
zal
Smit
бани
дей

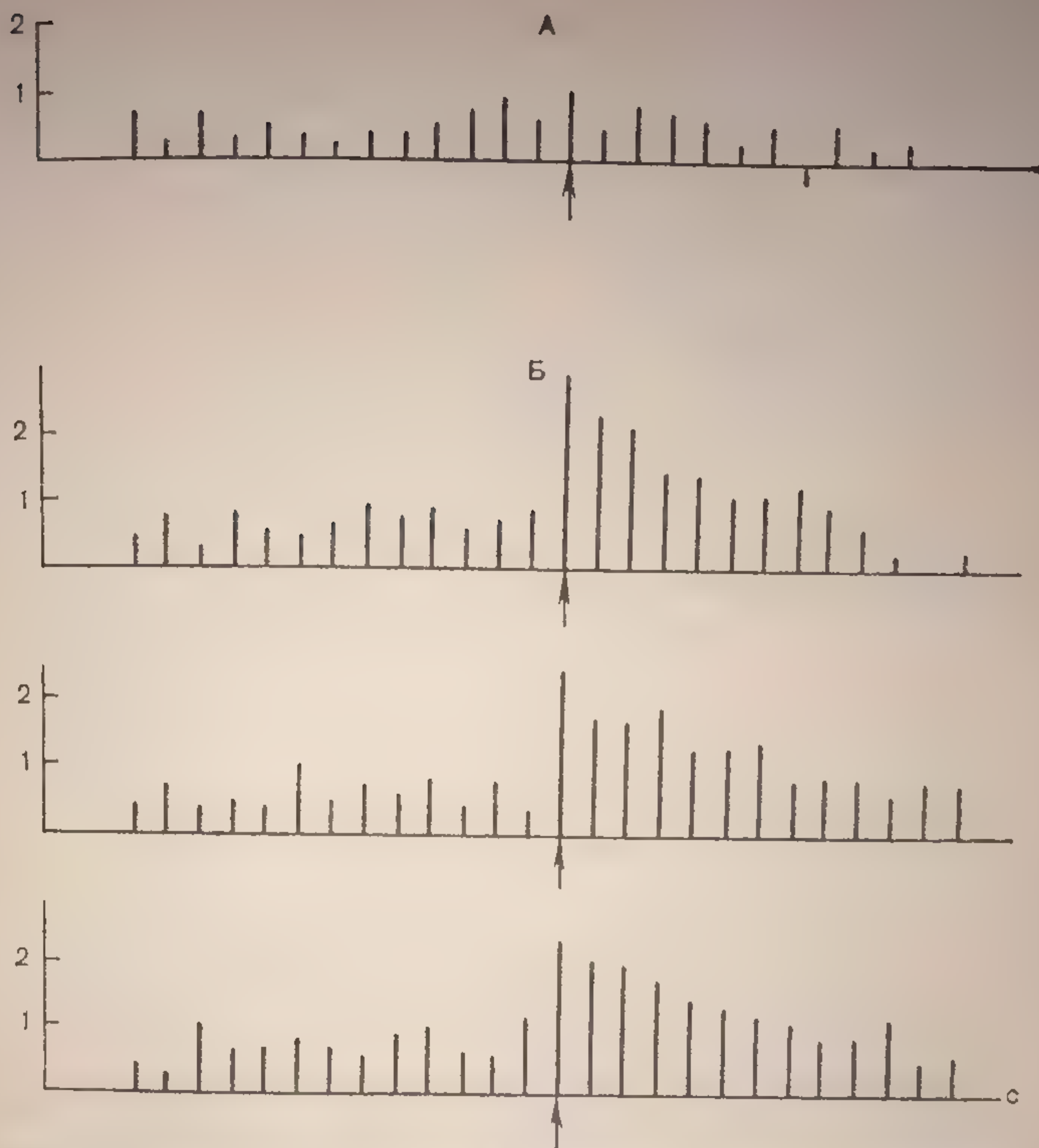


Рис. 18. Изменения импульсной активности нейрона парафасцикулярного комплекса ядер таламуса кролика в ответ на ноцицептивное электрокожное раздражение (отмечено стрелкой) до (А) и после (Б) двустороннего разрушения дорсомедиальных ядер гипоталамуса. По оси абсцисс — время в секундах, по оси ординат — количество импульсов за 0,25 с.

людей с болями органического происхождения [Knorr L. et al., 1979; Miller B. E. et al., 1980; Almay B. et al., 1980, и др.]. Кроме того, установлены суточные колебания в содержании фракций опиоидных пептидов в спинномозговой жидкости [Childers S. R., Snyder S. H., 1979], что, по-видимому, обуславливает и суточные колебания болевого порога у людей [Domzal T. et al., 1980] и животных [Frederickson R., Smithwick L., 1979]. Отмечены также суточные колебания гипералгезирующего действия палоксона у людей [Davis G. C. et al., 1978] и животных [Frede-

rickson R., Smithwick L., 1979; Mc Givern R., Bern-
tson G., 1980].

Эффект налоксона менее выражен при уменьшении содержания эндорфинов [Davis G. S. et al., 1978], иногда он отсутствует, что наблюдалось у животных [North M. A., 1978; Woolf C., 1980, и др.] и у людей [El-Sobsky A. et al., 1976; Davis G. S. et al., 1979]. Повышение же активности опиоидной системы, например, введением морфина, усиливает и действие налоксона [Davis G. S. et al., 1979; Woolf C., 1980]. Следовательно, суточные колебания активности опиоидной системы могут быть одной из причин отсутствия четкого гипералгезирующего эффекта налоксона.

Необходимо отметить, что суточные колебания содержания опиоидных пептидов в спинномозговой жидкости характерны для эндорфинов и лейцин-энкефалина, но не для метионин-энкефалина [Childers S. R., Snyder S. H., 1979]. По-видимому, энкефалиновая система, в частности преимущественно ее метионин-энкефалинергический компонент, не подверженный суточным, т. е. функциональным колебаниям активности, и обеспечивает постоянство генетически заданного порога боли, тогда как функциональные его колебания обусловлены преимущественно эндорфинным механизмом. Характерно, что разрушение именно энкефалинергических структур гипоталамуса ведет к более резкому и длительному снижению порога болевой чувствительности, чем повреждение других структур, в частности эндорфинергического медиально-базального его отдела [Vidal C., Jacob J. J., 1980].

Наблюдаются и противоположные явления, связанные, по-видимому, с генетически заданной высокой активностью опиоидной системы, что может быть причиной так называемой врожденной аналгии. Так, было установлено, что введение налоксона людям с данным заболеванием в дозах, не изменяющих порог боли у здоровых лиц, приводило к снижению на 300% порога флексорного рефлекса на ноцицептивное электрораздражение и возникновению ощущений, напоминающих боль [Dehen H. et al., 1979].

Таким образом, в организме животных и человека постоянно происходит выработка эндогенных опиоидных пептидов, и их содержание, по-видимому, имеет определенный генетически заданный уровень, что свя-

зано с величинами болевого порога. В то же время искусственное длительное увеличение количества опиоидных пептидов, например, экзогенным введением морфина или морфиноподобных веществ в организм, вызывает состояние толерантности, обусловленное тем, что в таких случаях включаются механизмы, контролирующие этот уровень и уменьшающие выработку эндогенных опиоидных пептидов. Это, по-видимому, и приводит к феномену абстиненции при резкой отмене экзогенного введения препаратов морфина.

Примечательно, что из вытяжки мозга крыс были выделены пептиды, являющиеся эндогенными антагонистами или агонистами-антагонистами опиоидных пептидов [Ungar G. et al., 1976], или антиопиоидные эндогенные вещества [Hanjisheng et al., 1979], которые могут участвовать в этих процессах.

Изменение порогов болевой чувствительности, по-видимому, может быть связано с тоническими влияниями не только опиоидной системы, но и с постоянным выделением простагландинов на уровне ноцицепторов или вещества Р на уровне первой переключательной станции болевой импульсации. О возможном тоническом влиянии последнего свидетельствует выделение вещества Р в спинномозговую жидкость [Barber R. et al., 1979], наличие его и после дорсальной ризотомии [Barbut D. et al., 1979], а также его тоническое пресинаптическое тормозное действие, исчезающее после введения лиоресала — антагониста вещества Р [Davidoff R. A., Sears S., 1974].

Вероятно, вещество Р, особенно в области первой переключательной станции ноцицептивной импульсации, также оказывает тоническое, но активирующее влияние, противоположное тоническому тормозному влиянию опиоидных пептидов. Естественно, что снижение болевого порога, вызванное увеличением выделения вещества Р или простагландинов, не может купироваться налоксоном. Наоборот, если вещество Р и опиоидные пептиды воздействуют на один и тот же рецептор, как это предполагается для простагландинов [Ehrenpreis S., 1978], то введение антагониста опиоидных пептидов, также оказывающего действие на опиатные рецепторы, может уменьшить эффект вещества Р и, следовательно, привести к увеличению боле-

вого порога. При превалирующем же воздействии опиоидных пептидов на данные рецепторы введение антагониста может вызвать снижение порога боли. В связи с этим интересно отметить, что у людей со сниженным по сравнению с их средним порогом боли налоксон вызывал его повышение, а у людей с повышенным порогом боли введение налоксона приводило к его снижению [Davis G. S. et al., 1979]. Можно предположить, что аналогичное тоническое влияние на различных уровнях ноцицептивной системы могут оказывать и другие вещества — простагландины, кинины, соматостатин и т. д., которые постоянно присутствуют в нормальном здоровом организме, хотя и в малых количествах. Однако в настоящее время не имеется сведений об их тоническом влиянии на ноцицептивное проведение.

Аналогичное тоническое тормозное влияние на болевую чувствительность, по-видимому, оказывает и серотонинергический антиноцицептивный механизм. Так, было установлено, что введение крысам блокатора синтеза серотонина вызывало небольшое, но достоверное снижение порога ноцицептивной реакции [Akil H., Mayer D. J., 1972; Webster D. et al., 1979]. В опытах, проведенных в нашей лаборатории А. Л. Рыловым и М. А. Кузнецовой на кроликах, было установлено, что введение ПХФА вызывало достоверное уменьшение латентного периода по hot plate-тесту (см. табл. 2) и tail-flick-тесту с $20,2 \pm 1,8$ с до $13,5 \pm 1,45$ с. Введение ПХФА приводило к снижению ноцицептивного порога до 45—50% исходного уровня по тесту вокализации у крыс [Мурахина Л. К., 1976].

Показано также, что введение крысам ЛСД-25, угнетающей активность серотонинергических нейронов, приводило к увеличению вызванной активности нейронов V слоя заднего рога спинного мозга в ответ на ноцицептивную стимуляцию [Guilbaud G. et al., 1973]. Примечательно, что и кормление животных пищей, бедной предшественниками серотонина, приводит к состоянию гипералгезии [Lyttle L., 1975]. В то же время некоторые болевые синдромы у людей, в частности мигрень, сопровождаются снижением уровня серотонина в плазме крови [Appenzeller O., 1979; Sicuteri F., 1979]. Установлено, что снижение серотонина в плазме крови наблюдается у людей и при депрессивных состояниях [Sternbach R. et al., 1976], и болевые син-

дромы, связанные с этим состоянием, некоторые авторы предлагают лечить антидепрессантами [Parada F., 1978].

Аналогичные результаты были получены при выключении ядер шва, т. е. структуры, через которую опосредуется серотонинергический механизм антиноцицепции. Так, введение тетракаина в большое ядро шва или разрушение его у крыс снижало концентрацию серотонина в плазме крови [Proudfit H. K., 1980], а данное разрушение, а также повреждение вентральной части ЦСОВ приводило к гипералгезии [Vidal C., Jacob J. J., 1980]. В опытах, проведенных в нашей лаборатории А. Л. Рыловым (1981) на кроликах, также было установлено, что разрушение ядер шва вызывало достоверное уменьшение латентного периода по hot plate-тесту (см. табл. 1) в среднем на 28%, что соответствует 4% гипералгезии по формуле Н. Акил и соавт. (1975). Еще раньше было показано, что разрушение у кошек области центрального пучка покрышки приводило к поведению, которое предполагало у подопытных животных наличие спонтанных ноцицептивных ощущений [Melzack R. et al., 1958].

Таким образом, выключение в большей или меньшей степени серотонинергического механизма антиноцицептивной системы приводит к гипералгезии вплоть до появления болевых ощущений, что свидетельствует о тоническом влиянии данного механизма на ноцицептивную систему.

Можно думать, что и эмоциональный механизм антиноцицепции также оказывает тоническое влияние на болевую чувствительность. Известно, что организму всегда присущ определенный эмоциональный тонус или общее эмоциональное состояние [Калюжный Л. В., 1979], определяемое как степень активации эмоциогенных центров в данное время. У подопытных животных в экспериментальных условиях, особенно когда предъявляются ноцицептивные раздражители, по-видимому, имеет место определенная степень активации отрицательных эмоциогенных зон подкорковых образований, что в свою очередь оказывает определенное влияние на порог болевой чувствительности [Jakoubek V., 1983]. Как указано выше, данная активация имеет преимущественно адренергический механизм. Выключение данного компонента аминазином или га-

лоперидолом, как показали опыты А. Л. Рылова (1981), приводит к снижению латентного периода по hot plate-тесту (см. табл. 2). Хотя это выключение угнетает эмоциональные компоненты болевой реакции, но при этом облегчается простая двигательная реакция избегания [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976; Jakoubek B., 1983].

Таким образом, опиоидный и серотонинергический компоненты антиноцицептивной системы оказывают тоническое тормозное влияние на активность ноцицептивной системы. Возможно, что аналогичным действием обладает и эмоциональный механизм антиноцицепции. В то же время можно думать, что порог болевой чувствительности формируется на основе интеграции влияний всех компонентов антиноцицептивной системы. Так, было показано, что введение блокатора синтеза серотонина кошкам вызывает изменения активности лишь у 12% нейронов V слоя заднего рога спинного мозга в ответ на ноцицептивные стимулы, а охлаждение спинного мозга, выключающее практически все супраспинальные тормозные влияния, приводит к усилению активности 95% нейронов этой области [Soja P. J., Sinclair J. D., 1980]. Сильный облегчающий эффект охлаждения спинного мозга на активность ноцицептивных нейронов заднего рога спинного мозга наблюдали и другие авторы [Zimmerman M., 1977; Dickhaus H. et al., 1978]. Показательно, что перерезка спинного мозга вызывает увеличение связывания меченного лейцин-энкефалина на уровне спинного мозга на 120% и снижение порога флексорного рефлекса на ноцицептивный раздражитель, что свидетельствует о значительном уменьшении уровня выделения эндогенных опиоидов при выключении тонических супраспинальных влияний [Sykova E. et al., 1982].

В этом плане интересны опыты Г. Н. Крыжановского (1976, 1979), использовавшего столбнячный токсин как блокатор тормозных медиаторов [Гущин И. С., и др., 1970; Curtis D. R., Groat W. C., 1968]. В его опытах введение столбнячного токсина в область заднего рога поясничного отдела спинного мозга или в медиальные ядра таламуса у крыс вызывало возникновение сильнейших болевых приступов, которые провоцировались даже слабыми раздражителями, не исчезали при перерезке афферентов, приводили к самоампутации

«больной» конечности и купировались лишь введением тормозного медиатора — глицина.

Таким образом, можно считать, что порог боли формируется на основе генетически заданного взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма, и он может быть модулирован за счет изменения активности не только ноцицептивной, но и антиноцицептивной системы, поскольку последняя оказывает постоянное тоническое тормозное влияние на активность ноцицептивной системы.

Таким образом, одной из основных функций эндогенной антиноцицептивной системы является поддержание генетически заданного порога болевой чувствительности организма, основанное на тоническом взаимодействии ее опиоидного, серотонинергического, адренергического и др. механизмов с механизмами возбуждения ноцицептивной системы.

Взаимодействие антиноцицептивных механизмов

Совокупность влияний антиноцицептивных механизмов: опиоидного, серотонинергического и катехоламинного, по-видимому, не является простым суммированием их отдельных эффектов, а сложной их интеграцией на различных уровнях ЦНС. Взаимодействие этих компонентов может быть как синергичным, так и антагонистичным. Так, например, усиление активности опиоидного механизма может увеличивать анальгезирующие эффекты активации серотонинергического механизма, а снижение активности — их уменьшать. Установлено, что введение серотонина, морфина или энкефалинов усиливает антиноцицептивный эффект электро-раздражения ЦСОВ [Морозова, А. С., 1980]; системное или внутрижелудочковое введение серотонина усиливает морфинную анальгезию [Saarnivaara L., 1969; Calcutt C. et al., 1971; Sewell R., Spencer P., 1974]; электро-раздражение ядер шва оказывает аналогичное действие [Samanin R., Valzelli L., 1971].

В ядрах шва, а также в парагигантоклеточной области имеются нейроны, содержащие как энкефалин, так и серотонин, и может осуществляться их синаптическая интеграция [Basbaum A. I., 1981]. Показано, что морфин (уже после возникновения состояния анальгезии) вызывает усиление выделения серотонина

в заднем роге спинного мозга [Weil-Fugazz J. et al., 1981], однако это связывают с интеграцией опиоидного и серотонинергического механизмов на уровне структур головного, а не спинного мозга [Burgoin S. et al., 1981].

С другой стороны, морфинная анальгезия уменьшается при разрушении ядер шва [Mayer D. J., Mighrphin R., 1976; Yaksh T. L., et al., 1977; Iork J. L., Maynert E. W., 1978]. Аналогичное действие оказывают ПХФА [Tenen S., 1968; Fenessy M., Lee J., 1970; Gorglitz B., Frey H., 1972] и дигидрокситриптамиин, вызывающие избирательную деструкцию серотонинергических нейронов [Vogt M., 1973]. Парахлорфенилаланин (ПХФА) и ЛСД-25 уменьшают анальгезию, вызванную электростимуляцией ЦСОВ [Guibaud G. et al., 1973; Carstens E. et al., 1981], а налоксон — анальгезию, обусловленную электрораздражением ядер шва [Rivot J. P., et al., 1979].

Таким образом, опиоидный и серотонинергический ноцицептивные механизмы находятся в синергических отношениях, свидетельствующих о тесных морфологических взаимосвязях между гипоталамусом, ЦСОВ и ядрами шва [Fields H., Basbaum A., 1978].

Более сложные взаимосвязи, по-видимому, имеются между опиоидным, серотонинергическим и катехоламинным антиноцицептивными механизмами, так как действие последнего на болевую чувствительность может быть разнонаправленным. Вероятно, именно этой закономерностью объясняются противоречивые результаты экспериментов у различных авторов при исследовании влияния катехоламинов на болевую чувствительность и анальгезию, вызванную морфином и серотонином. Кроме того, при введении адренолитиков следует учитывать, что они в первую очередь воздействуют на эмоциональные компоненты болевой реакции организма, поэтому использование в качестве тестов болевой чувствительности таких критериев, как вокализация, кусание электродов и т. д., не адекватно, так как они отражают именно эмоциональные компоненты ноцицепции.

Так, например, некоторыми авторами показано, что введение резерпина блокирует морфинную анальгезию у крыс по показателям tail-flick-теста, но не по критериям hot plate-теста и вокализации [Tson Kong, Tu

Zen
лае
фин
пре
et a
фин
доф
лив
на
мин
ему
так
ЦС
гих
пер
пла
фин
Н
введ
нали
доп
лок
1981
усил
тивн
Т
лат
вза
ноци
но р
виси
разл
М
ренер
тивн
нинер
ност
an G
ядра
блоки
же ф
димон
адрен
нинер

Zeng, 1963], а по данным К. С. Раевского и В. М. Булаева (1981), резерпин и фентоламин блокируют морфинную анальгезию по тесту вокализации. Последний препарат потенцирует ее по другим тестам [Cicero T. J. et al., 1974]. Введение норадреналина уменьшает морфинную анальгезию [Mayer D. J., 1979], а введение дофамина потенцирует [Calcutt C. R., et al., 1971], усиливает [Iork J. L., Maupert E. W., 1978] или не влияет на нее [Морозова А. С., 1980]. Связывание же дофамина уменьшает наркотическую анальгезию, оцениваемую по tail-flick-тесту [Nakamura K. et al., 1973], а также анальгезию, вызванную электрораздражением ЦСОВ [Akil H., Liebeskind J. C., 1975]. По данным других авторов, блокада дофаминовых рецепторов галоперидолом увеличивает выделения β -эндорфина в плазму крови [Giraud P. et al., 1980] и усиливает морфинную анальгезию [Iork J. L., Maupert E. W., 1978].

Наряду с этим показано, что интрацистернальное введение β -эндорфина увеличивает содержание адреналина, норадреналина и дофамина в плазме крови; дополнительное введение соматостатина, а также налоксона уменьшает этот эффект [Van-Loon G. K. et al., 1981]. По наблюдениям А. Л. Рылова (1981), морфин усиливал анальгезию при электрораздражении позитивных и негативных эмоциогенных зон гипоталамуса.

Таким образом, не представляется возможным сделать какие-либо определенные выводы о характере взаимодействия опиоидного и адренергического антиноцицептивных механизмов, что, вероятно, обусловлено разнонаправленным действием катехоламинов в зависимости от дозы на болевую чувствительность и на различные компоненты болевой реакции.

Мало сведений представлено о взаимодействии адренергического и серотонинергического антиноцицептивных механизмов. Однако установлено, что серотонинергические нейроны ядер шва тормозят свою активность через норадренергические терминалы [Aghajanian G. K., Wang R. Y., 1977], и введение фентоламина в ядра шва вызывает состояние гипоалгезии, которая блокируется интертектальным введением ПХВА и опять же фентоламина [Sagen J., Proudfit H., 1981]. По-видимому, существует тоническое тормозное влияние норадренергического механизма на активность серотонинергических нейронов ядер шва; в то же время ис-

чезновение гипоалгезии при интертектальном введении фентоламина можно трактовать как выключение норадренергического тонического тормозного компонента на уровне первой переключательной станции ноцицептивной импульсации.

Таким образом, можно заключить, что имеется постоянное взаимодействие ноцицептивной и антиноцицептивных механизмов организма, что в конечном счете формирует порог болевой чувствительности и его функциональные колебания. Антиноцицептивная система оказывает постоянное тоническое тормозное влияние на ноцицептивную, и порог болевой чувствительности определяется как уровнем активности ноцицептивной системы, так и антиноцицептивной. В свою очередь тоническое тормозное влияние антиноцицептивной системы на порог боли определяется интегративным взаимодействием многих, в том числе опиоидного, серотонинергического и адренергического антиноцицептивных механизмов, что, по-видимому, обусловлено функциональным состоянием различных физиологических систем организма.

Глава X. ИНФОРМАЦИОННОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКТИВАЦИИ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Ноцицептивное возбуждение информирует организм о воздействии стимулов, которые могут причинить ему вред. Так, по мнению В. М. Хаютина (1979), ноцицепторы сигнализируют не столько о модальности стимула, сколько о его опасности для целостности ткани.

При воздействии разрушающего стимула имеет место активация большинства нейронов ноцицептивных структур ЦНС: I, IV — VIII слоев нейронов заднего рога спинного мозга [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976; Ioggo A., 1977; Dickenson A. et al., 1980], гигантоклеточного ядра [Яснецов В. В., Правдивцев В. А., 1982; Bradley P., Branwell G. J., 1977], ретикулярной формации [Яснецов В. В., Правдивцев В. А., 1982], таламуса [Guilbaud G. et al., 1981], сенсомоторной области коры [Фадеев Ю. А., 1971; Яснецов В. В., Правдивцев В. А., 1983, и др.]. В ответ же на неносцицептивные стимулы большинство нейронов ноцицептивных структур не реагирует, а меньшинство — отвечает или аналогичным, или противоположным действием, что,

в частности, показано на уровне таламуса [Guibaud G. et al., 1977] и гипоталамуса [Голанов Е. В., Калюжный Л. В., Сосновский А. С., 1978].

В отличие от нейронов ноцицептивных структур определенная часть нейронов антиноцицептивных образований головного мозга отвечает на ноцицептивные и неноцицептивные раздражители противоположными реакциями. Так, на уровне студенистого вещества спинного мозга показаны нейроны, тормозящие свою активность в ответ на ноцицептивные раздражители, вызывающие активацию нейронов V слоя Рекседа заднего рога [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976], в ответ же на неноцицептивные стимулы нейроны II и III слоев Рекседа, как правило, активируются [Dubuissou D., Wall P. D., 1980]. По данным F. Cervero и соавт. (1979), реакции части нейронов студенистого вещества спинного мозга являются зеркальным отражением реакций нейронов I, IV и V слоев Рекседа заднего рога.

На уровне дорсального ядра шва показано, что большинство нейронов тормозится на ноцицептивные стимулы (электрораздражение нерва, тепловые ноцицептивные раздражители) и активируется на электрораздражение А-волокон кокцигеального нерва [Sanders K. H. et al., 1980]. Установлено, что именно серотонинергические нейроны ядер шва тормозятся на ноцицептивный стимулы [Aghajanian G. K. et al., 1978], а 81% нейронов большого и бледного ядер шва и области ретикулярной формации, прилегающей к ядрам шва, активируются на тактильные раздражители [Anderson S. D. et al., 1977] и на зрительные стимулы [Mosco S. S., Jacob B. I., 1974].

На уровне вентральной части ЦСОВ 60% нейронов активируются на ноцицептивные и неноцицептивные стимулы и 20% — только на неноцицептивные стимулы [Nakahama H. et al., 1981], а в области его дорсальной части 20% нейронов активируются на неноцицептивную стимуляцию [Eickhoff R. et al., 1978] и тормозятся на ноцицептивную [Sanders K. H. et al., 1980].

Можно предполагать, что свойство части нейронов антиноцицептивных структур активироваться в ответ на неноцицептивные стимулы имеет определенный биологический смысл. Как указано выше, активация ноцицептивных структур с формированием болевого

ощущения информирует организм об опасном для него значении воздействующего раздражителя. Активация же антиноцицептивных структур при воздействии сенсорных стимулов дает возможность предположить, что, помимо информации о модальности или локализации действующего раздражителя, формируется информация о его неопасном для организма значении. Иначе, низкопороговые сенсорные рецепторы являются своего рода еще и антиноцицепторами, так как импульсация, идущая от них, активирует антиноцицептивную систему, а это в свою очередь информирует организм о неопасном значении воздействующего стимула.

Обращает на себя внимание и тот факт, что у нейронов ядер шва, отвечающих возбуждением на неноцицептивные стимулы, проявляются очень широкие рецептивные поля, охватывающие поверхности задних лап, хвоста, нижней или верхней части спины, передних лап, головы и морды животных [Andersson S. D. et al., 1977] и даже всего тела [Isukawa T. et al., 1981]. У аналогичных нейронов ЦСОВ рецептивные поля в большинстве случаев занимают всю поверхность тела [Nakahama H. et al., 1981]. Это также может свидетельствовать о том, что активация данных нейронов скорее отражает общее свойство воздействующего раздражителя — неноцицептивность, чем его модальность или локализацию воздействия.

Характерно, что при усилении антиноцицептивных влияний, вызванных электростимуляцией дорсолатерального канатика спинного мозга, в котором проходят основные тормозные пути супраспинальных антиноцицептивных структур, наблюдается расширение рецептивных полей и нейронов II и III слоев Рекседа заднего рога спинного мозга, т. е. нейронов студенистого вещества [Dubuisson D., Wall P. D., 1980].

Как показали опыты, проведенные в нашей лаборатории М. М. Сулеймановым, у кроликов электростимуляция одиночными импульсами тех точек дорсального ядра шва, при ритмической стимуляции которых возникает состояние анальгезии, в сенсомоторной области коры регистрируется ВП с латентным периодом первичного положительного отклонения $1,4 \pm 0,3$ мс, длительностью 10—11 мс и амплитудой 100—150 мкВ. Это может свидетельствовать о том, что активация

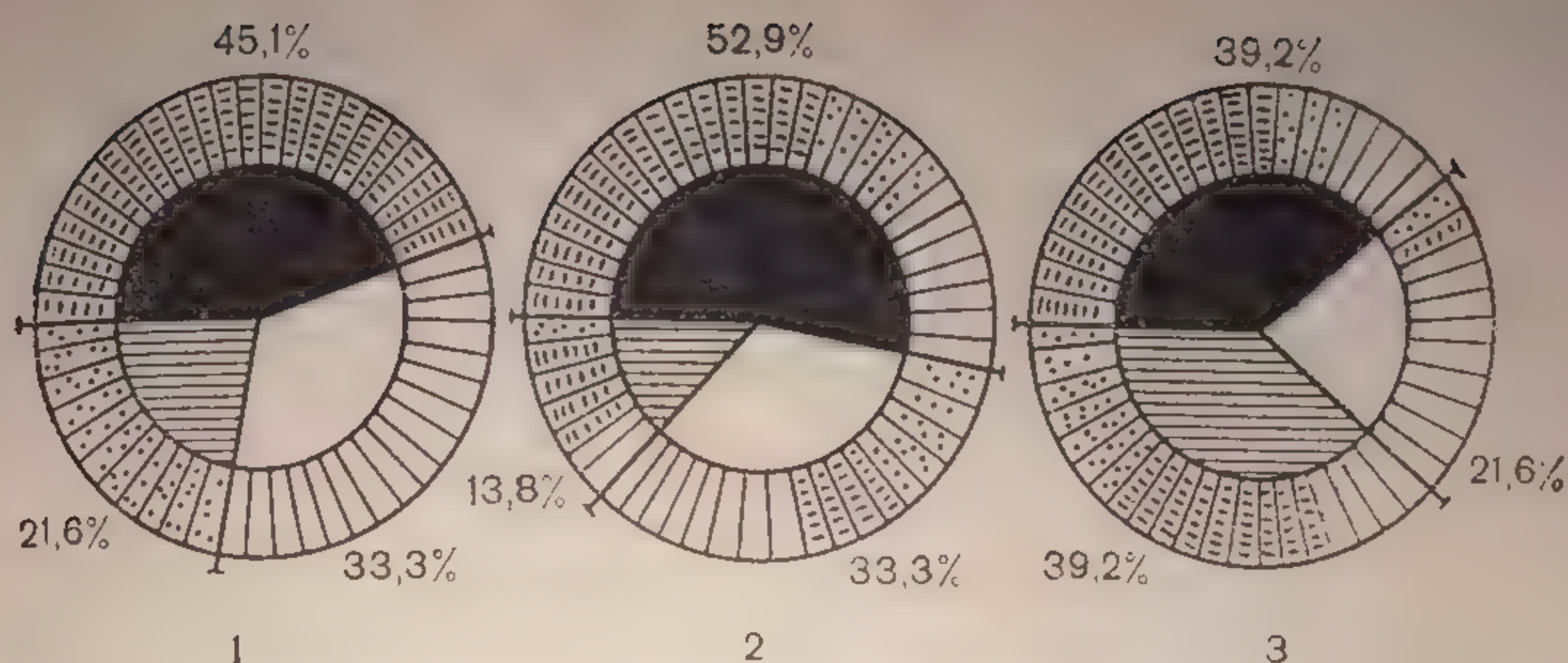


Рис. 19. Различные констелляции изменения активности нейронов дорсомедиального гипоталамуса в ответ на звуковой (1), неноцицептивный (2) и ноцицептивный (3) электрокожные раздражители и процентное распределение активирующихся и тормозных нейронов.

Черточки — нейроны, реагирующие на звук возбуждением; точки — нейроны, реагирующие на звук торможением; штрихи — нейроны, не реагирующие на звук. Черный цвет — активирующиеся нейроны; белый цвет — не реагирующие нейроны; полосы — тормозные нейроны.

ядер шва, возникающая в ответ на неноцицептивный стимул, может афферентироваться в кору больших полушарий, т. е. информация о неноцицептивном значении стимула достигает высшего нервного центра, где она может анализироваться по данным параметрам.

На уровне дорсомедиального отдела гипоталамуса [Голанов Е. В., Калужный Л. В., 1981] также прослеживаются определенные соотношения активирующихся и тормозных реакций нейронов в ответ на ноцицептивные и сенсорные раздражители. Так, из 51 исследованного нейрона указанной области у бодрствующих кроликов в ответ на ноцицептивное электрокожное раздражение активировалось 39,2%, тормозилось также 39,2% и не реагировало 21,2%. В ответ же на неноцицептивный электрокожный стимул активировалось 52,9% нейронов, тормозилось 13,8% и не реагировало 33,3% (рис. 19).

В ответ на звуковой, естественно, неноцицептивный, раздражитель также наблюдался преимущественно активационный характер ответных реакций нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса: 45,1% нейронов активировалось, 21,6% — тормозилось и 33,3% — не реагировало (см. рис. 19). Примечательно, что только у 15 из 23 нейронов наблюдалась активационная

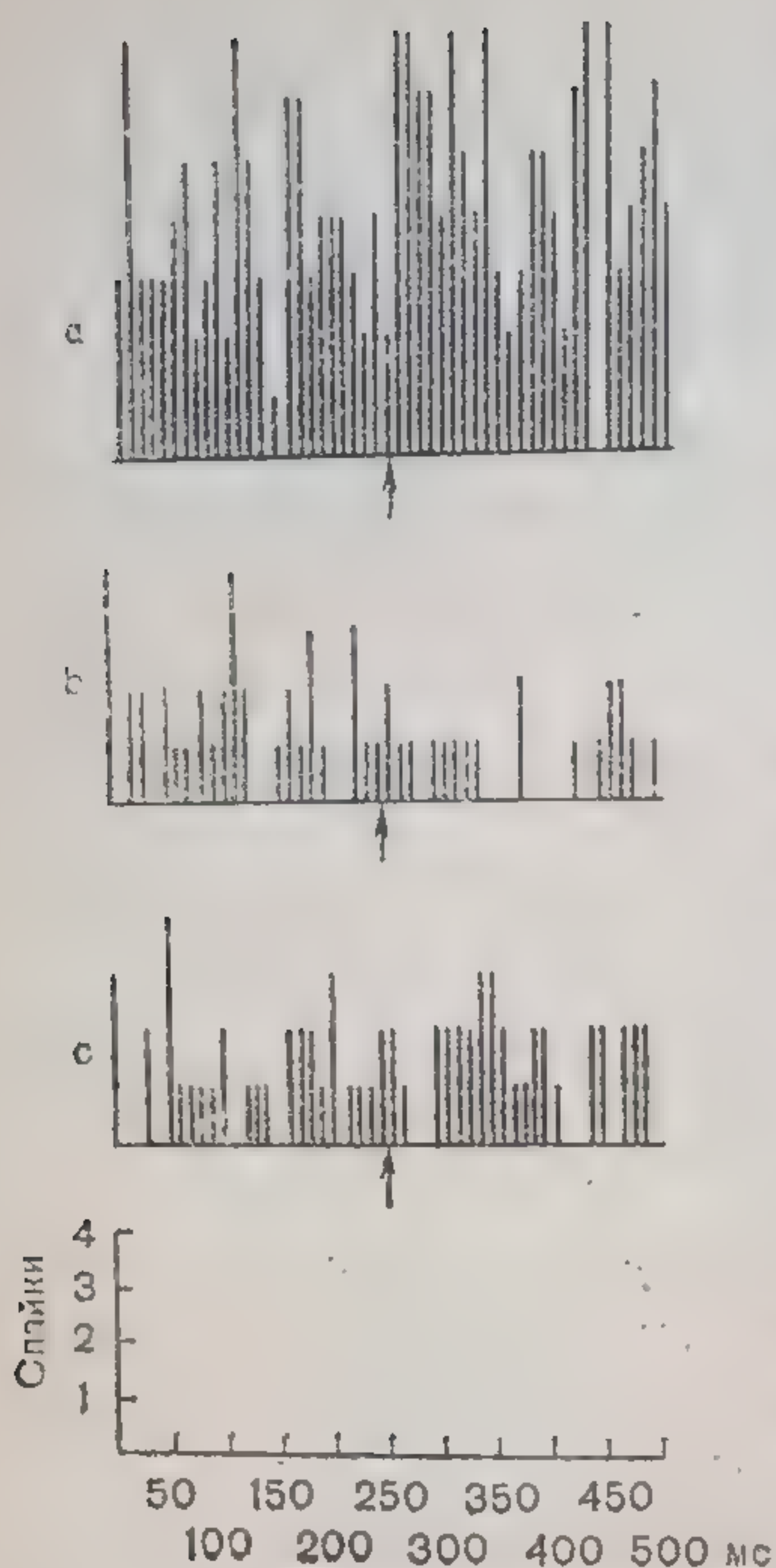


Рис. 20. Изменения активности нейрона дорсомедиального гипоталамуса в ответ на неноцицептивный (а), ноцицептивный (в) электрокожные и звуковой (с) раздражители ($n=10$)

Стрелкой отмечен момент действия раздражителя. По оси абсцисс — время в миллисекундах, по оси ординат — количество импульсов в бине.

действие различных по физическим параметрам (звук и неноцицептивный электрокожный стимул), но одинаковых по биологическому значению (неноцицептивность), раздражителей в дорсомедиальном отделе гипоталамуса формируются различные конstellляции нейронов, однако имеющие сходные соотношения активирующихся и тормозящихся нейронов (с преобладанием первых). На различные же по своему биологическому значению раздражители (ноцицептивные и сенсорные) формируются конstellляции нейронов дор-

реакция на оба сенсорных (звук и электрокожное неноцицептивное раздражение) стимула (рис. 20), тогда как 4 нейрона тормозились и 4 — не реагировали на электрокожное раздражение. Из 11 нейронов, тормозившихся на звук, 1 нейрон также тормозился и на неноцицептивный электрокожный стимул, 5 — активировались и 5 — не реагировали (см. рис. 19).

Таким образом, и в ответ на звук, и в ответ на неноцицептивный электрокожный стимул нейроны дорсомедиального отдела гипоталамуса в основном активировались, но конstellляция их была различной. В ответ же на ноцицептивный стимул возникала совершенно другая конstellляция нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса, в которой увеличивался удельный вес тормозных реакций (см. рис. 19).

Следовательно, на воз-

соем
щие
мож
му,
ным
ниру
роно
Н
Л. В
меди
ное
нейр
трок
стим
16,7
непо
нов,
Р
акти
отде
непо
соем
вент
вет
боль
втор
такж
разд
«опа
ма. К
ным
П. К
низм
жите
рию
тому
и на
ляци
разд
С
ций
в отв
жите
рую

сомедиального отдела гипоталамуса, характеризующиеся активацией на неноцицептивные стимулы, тормозными реакциями — на ноцицептивные. По-видимому, биологическое значение стимула является основным критерием, определяющим формирование доминирующей реакции в создавшейся констелляции нейронов данной антиноцицептивной структуры мозга.

Наряду с этим, по данным Е. В. Голанова, Л. В. Калюжного, А. С. Сосновского (1978), в вентромедиальных ядрах гипоталамуса наблюдается обратное соотношение активационных и тормозных реакций нейронов в ответ на сенсорный и ноцицептивный электрокожные стимулы. Так, в ответ на ноцицептивный стимул активируется 46,7% нейронов, тормозится — 16,7% и не реагирует — 36,6% нейронов. В ответ же на неноцицептивный стимул активируется 16,7% нейронов, тормозится — 30% и не реагирует 53,3% нейронов.

Рассматривая в совокупности изменения нейронной активности в дорсомедиальном и вентромедиальном отделах гипоталамуса, можно видеть, что в ответ на неноцицептивный стимул большинство нейронов в дорсомедиальном отделе гипоталамуса активируется, в вентромедиальном — не реагирует и тормозится, в ответ же на ноцицептивный стимул в первой структуре большинство нейронов тормозится и не реагирует, а во второй — активируется. Этот феномен, по-видимому, также лежит в основе механизма оценки действующих раздражителей по их биологическому признаку — «опасному» или «неопасному» значению для организма. Как известно, гипоталамус является эмоциональным центром, а, согласно биологической теории эмоций П. К. Анохина (1964), именно эмоциональный механизм является механизмом быстрой оценки раздражителей по их главному биологическому критерию — полезности или вредности для организма, поэтому можно предположить, что эта оценка происходит на уровне гипоталамуса на основе различия констелляций его нейронов в ответ на биологически различные раздражители.

Следует отметить, что при анализе ответных реакций нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса в ответ на неноцицептивный и ноцицептивные раздражители было выявлено только 25% нейронов, активирующихся на оба рода стимулов. Это предполагает их

участие в функции ограничения афферентной импульсации. Только 18% нейронов этой структуры активировалось на ноцицептивные стимулы и тормозилось на ноцицептивные, что указывает на их участие в оценке биологического значения раздражителей. Как показали опыты, проведенные В. В. Яснецовым и соавт. (1981), микроэлектрофоретическое подведение к первым нейронам эндорфина вызывало торможение их спонтанной и вызванной активности, а вторым — увеличение их спонтанной активности и реверсию знака ответной реакции на ноцицептивный стимул. Это указывает на различия их химических механизмов, в том числе — опиатных рецепторов.

Кроме того, около 40% нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса реагировали на один из применяемых раздражителей. Только на ноцицептивный раздражитель отвечали 16% нейронов (8% активацией, 8% торможением), только на сенсорные стимулы — 24% (на один 8%, на оба 16%). Наконец, только 17% нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса не реагировали на данные раздражители.

Следовательно, в ответ на ноцицептивный и ноцицептивный раздражители, а также на звуковой и электрокожный стимулы, в реакцию вовлекаются как одни и те же, так и различные нейроны дорсомедиального отдела гипоталамуса, образуя разные конstellации их совокупности, одна из которых, по-видимому, обеспечивает функцию ограничения степени возбуждения афферентных систем, другая — функцию информации. Можно предполагать, что и в других структурах мозга пластичность их функций обеспечивается различием конstellаций совокупности составляющих их нейронов, вовлекающихся в реакцию на тот или иной раздражитель. Это, по-видимому, обеспечивается гетерогенными механизмами конвергенции импульсаций.

Таким образом, высокопороговые ноцицепторы и низкопороговые сенсорные антиноцицепторы, вероятно, в равной мере участвуют в одной из важнейших функций анализаторных систем организма. Их активация с последующей импульсацией на ноцицептивную или антиноцицептивную систему в конечном счете приводит к информации об определении раздражителей по их важнейшему биологическому признаку: опасного или неопасного их значения для организма.

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

В последние годы в практической медицине все больше начинают применяться нетрадиционные методы обезболивания. Одни из них — стимуляция акупунктурных точек (иглоукалывание), отвлекающее болевое раздражение применялись в народной медицине с давних времен, но не получали официального признания, так как не имели научного объяснения, другие, например, сенсорная стимуляция (вибрация, электрораздражение сенсорных путей спинного мозга и др.), использовались лишь эпизодически и также не имели достаточного научного обоснования, наконец, третьи, в частности транскожная стимуляция, стала применяться лишь в последнее время на основе концепции «входных ворот» Мельзака и Уолла (1965), которая, однако, подверглась заслуженной критике даже со стороны клиницистов [Nathan P. W., 1976]. Однако развитие в последние годы теоретических исследований, касающихся механизмов контроля и регуляции болевой чувствительности, позволили выяснить многие механизмы данных приемов обезболивания.

Глава XI. АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ АКУПУНКТУРЫ

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе опубликованы многочисленные статьи и монографии, посвященные методу иглоукалывания [Вогралик В. Г., Вогралик М. В., 1978; Тыкочинская Э. Д., 1979; Стояновский Д., 1981; Ling G., Wei Ph., 1979, и др.]. Как правило, в них анализируются клинические аспекты применения акупунктурной стимуляции, а возможные нейрофизиологические механизмы рассматриваются с позиции рефлекторной теории. Для объяснения же механизмов аналгезирующих эффектов иглоукалывания большинство авторов привлекало кон-

цепцию «входных ворот» Мельзака и Уолла или «двойных ворот» Чанга [Chang Hsiang Tung, 1974]. В самое последнее время в литературе стало появляться все больше сведений о механизмах участия эндогенной антиноцицептивной системы в анальгезирующих эффектах стимуляции акупунктурных точек.

Метод иглоукалывания для уменьшения боли применялся в народной медицине Востока в течение нескольких веков, но использование его в странах Западного полушария было ограничено и даже вызывало скептическое отношение [Chung K., Goldberg L., 1975; Taub G., 1976; Crain M. et al., 1977]. Высказывалось мнение, что снижение болевой чувствительности при акупунктурной стимуляции у людей может быть обусловлено внушением, страхом перед наказанием и т. д. [Taub G., 1976]. Однако многочисленные исследования объективно подтвердили эффективность акупунктурного обезболивания как у людей [Saletu B. et al., 1975; Mayer D. J. et al., 1976; Sjolund B. et al., 1977; Charman C. et al., 1980 и др.], так и у различных животных: мышей [Fu Tsu-Ching et al., 1980]; крыс [Басильев Ю. Н. и др., 1979; O'Connor J., Bensky D., 1975; Takeshigi Ch. et al., 1978; Toda K. et al., 1980, и др.], кроликов [Судаков К. В. и др., 1977; Калюжный Л. В., Голанов Е. В., 1979; Carli G. et al., 1976; Zhou G. et al., 1980, и др.], кошек [Pomeranz B. et al., 1977], собак [Lanc S. et al., 1974] и обезьян [Sandrew B. et al., 1978]. В исследованиях на животных применялись самые разнообразные тесты для определения изменений болевой чувствительности: tail-flick-тест, тест открывания рта (при стимуляции пульпы зуба), hot plate-тест и др. наряду с регистрацией ряда вегетативных и электрофизиологических показателей изменения болевой реакции.

Необходимо отметить, что в этих опытах применялись и самые различные параметры стимуляции акупунктурных точек с особенно большими вариациями по частотным характеристикам электростимуляции и по силе применяемого тока. По мнению S. A. Andersson (1979), истинной акупунктурой можно считать только стимуляцию акупунктурных точек с частотой 1—4 Гц, что имитирует классическую манипуляцию народной медицины, когда иглы в точках вращались вручную. Однако мы не можем с этим согласиться, так как, сог-

ласн
шей
акуп
с сил
ракт
и со
дост
вероя
акуп
ноци
набл
акуп
драж
тока
блю
ности
1981]

Э
ных
особе
стью
акуп
нальн
ванн
двига
верхн
ся сп
В свя
чувств
седни
ло ос
именн
слабь
рые п
при у
увели
личен
получ
Ка
тории
точек
3 Гц
вызыв
тесту

ласно результатам экспериментов, проведенных в нашей лаборатории, точность локализации электродов в акупунктурной точке в большей степени коррелирует с силой применяемого тока, чем с его частотными характеристиками. Это подтверждают и данные W. Мао и соавт. (1980). Чем меньше сила тока, при которой достигается эффективное обезболивание, тем больше вероятность локализации стимулирующего электрода в акупунктурной точке. При силе тока менее 1 мА антиноцицептивный эффект в наших опытах на кроликах наблюдался даже при высокочастотной стимуляции акупунктурной точки и отсутствовал при электрораздражении соседних с ней областей, тогда как при силе тока свыше 1—2 мА анальгезирующие эффекты наблюдались практически с любых точек кожной поверхности животного [Калюжный Л. В., Кузнецова М. А., 1981].

Эффективность электрораздражения акупунктурных точек малой силой тока, по-видимому, связана с особенностями их морфологической структуры, близостью к месту вхождения нерва в мышцу, причем 29 акупунктурных точек содержат волокна цереброспинальных нервов [Bossy J., 1975], а 47 из 70 исследованных акупунктурных точек являются мышечными двигательными точками, где локализуются либо поверхностные веточки нервов, либо под точкой находится сплетение кожных нервов [Matsumoto T., 1974]. В связи с этим акупунктурная точка и является более чувствительной к воздействующим факторам, чем соседние точки, и это обстоятельство, вероятно, послужило основой для эмпирического их открытия, так как именно эти точки и оказались эффективными при тех слабых по интенсивности ручных манипуляциях, которые проводились путем вращения игл. Естественно, что при увеличении частоты вращения следует ожидать и увеличение эффективности, но в то же время при увеличении силы тока подобный результат может быть получен и с соседних областей [Andersson S. A., 1979].

Как показали опыты, проведенные в нашей лаборатории В. В. Яснецовым (1982), электрораздражение точек Цзу-сан-ли у бодрствующих кроликов с частотой 3 Гц и силой тока 600—800 мкА в течение 20—25 мин вызывало увеличение латентного периода по tail-flick-тесту с $13 \pm 0,4$ с до $26,1 \pm 0,8$ с, т. е. почти в 2 раза. При

этом наблюдалось снижение амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры головного мозга в ответ на ноцицептивный электрокожный стимул в среднем на 50—70% (см. рис. 27). В то же время в наших опытах [Калюжный Л. В., Голанов Е. В., 1979] применение той же силы тока (причем в отдельных опытах сила тока не превышала даже 200 мкА), но с частотой 60 Гц, как правило, вызывала снижение амплитуды данного компонента ВП сенсомоторной области коры до 70—80%, вплоть до его полного исчезновения (рис. 21). Это свидетельствует о значимости частотных характеристик, т. е. интенсивности электростимуляции акупунктурных точек для степени выраженности эффекта, но не для его качественных отличий.

В то же время указанные выше эксперименты показали угнетение именно перцептуального компонента ноцицептивной реакции животных, который коррелируется с изменениями ВП коры больших полушарий. Аналогичные изменения компонентов соответствующих ВП в ответ на болевой раздражитель при акупунктурной стимуляции наблюдались у людей, и это коррелировало с их словесными сообщениями об уменьшении болевых ощущений [Lee M. et al., 1978; Chapman C. R. et al., 1980; Chen G., 1981], причем, по данным М. Lee и соавт. (1978), анальгезирующие эффекты акупунктуры лучше определялись по электрофизиологическим показателям, чем по словесным отчетам.

При электроакупунктурной стимуляции у кроликов (см. рис. 26) также наблюдается уменьшение амплитуды ВП парафасцикулярного комплекса ядер таламуса [Голанов Е. В., Калюжный Л. В., 1980], т. е. угнетение проведения ноцицептивной импульсации на уровне конечной ее станции, что свидетельствует о снижении ноцицепции. Одновременно с этим отмечалось исчезновение фазной реакции изменения АД (см. рис. 27) и реакции учащения ритма сердечных сокращений в ответ на ноцицептивный электрокожный стимул [Калюжный Л. В., Голанов Е. В., 1979; Яснецов В. В., 1982], подтверждающее угнетение вегетативного компонента болевой реакции.

Характерно, что у наркотизированных уретаном кроликов при предъявлении ноцицептивного раздражителя на ЭЭГ наблюдалась реакция десинхрониза-

Рис. 2
коры
явлени
и в те
стимул
Условн
нения
муляци
20 мин
через 10
электро
ции, т
забло
но пр
рующ
ная Э
циона

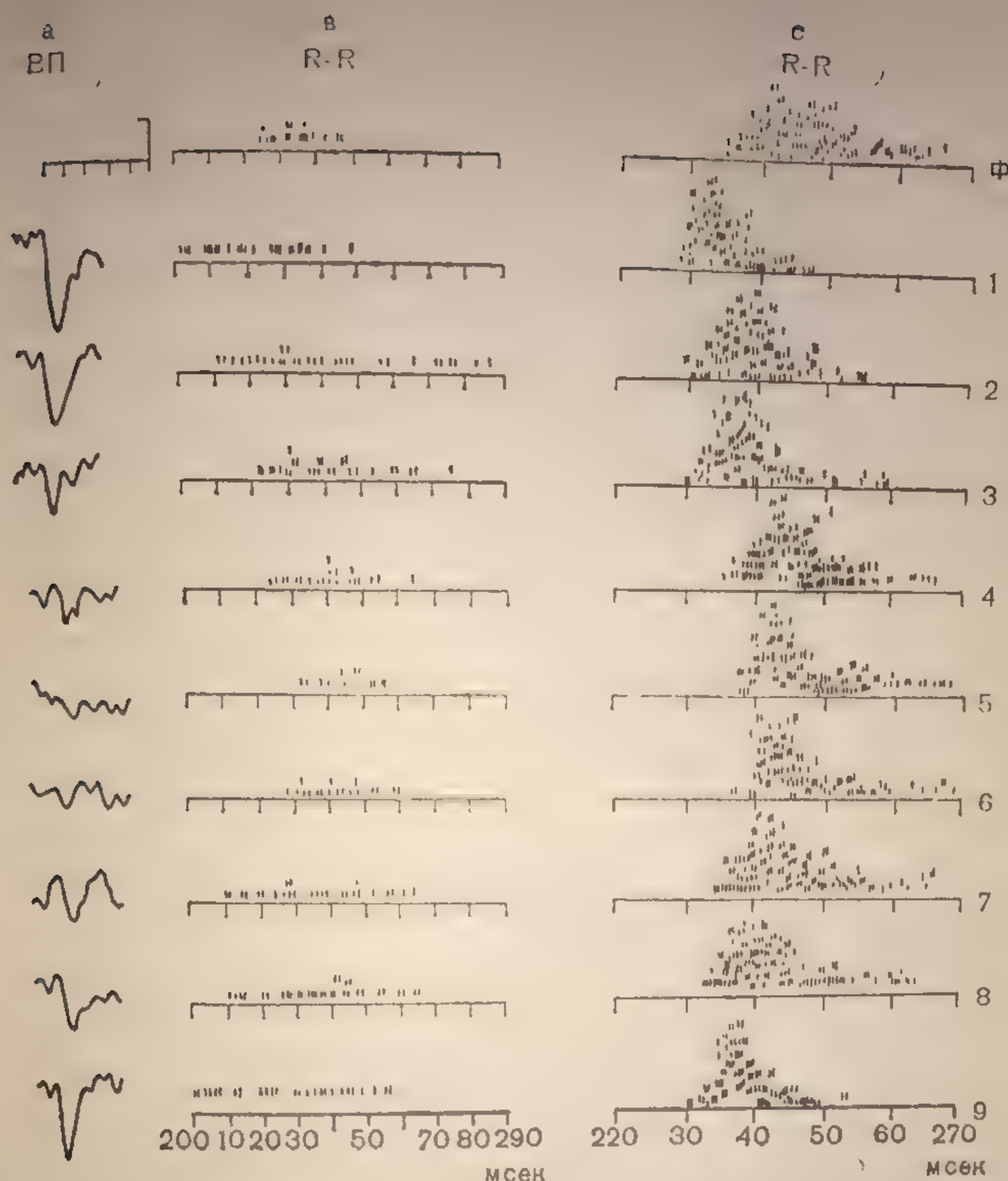


Рис. 21. Динамика изменения ВП ($n=10$) сенсомоторной области коры (а) и интервала $R-R$ зубцов ЭКГ ($n=5$) в ответ на предъявление 10 электрокожных раздражений через каждые 5 мин (в) и в течение 5 мин (с) у кролика во время электроakupунктурной стимуляции и после ее выключения.

Условные обозначения: Ф — фоновые значения интервала $R-R$ до применения электрокожного раздражителя; 1 — до электроakupунктурной стимуляции; 2 — через 5 мин, 3 — через 10 мин, 4 — через 15 мин, 5 — через 20 мин после начала акупунктурной стимуляции, 6 — через 5 мин, 7 — через 10 мин, 8 — через 15 мин, 9 — через 20 мин после выключения электроakupунктурной стимуляции. Калибровка: 100 мс, 100 мкВ.

ции, так как уретан в определенных дозировках может заблокировать восходящую активацию бодрствования, но при этом свободно пропускать к коре мозга активирующие болевые влияния [Анохин П. К., 1968]. Данная ЭЭГ-реакция, как показано выше, отражает эмоциональные восходящие активирующие влияния при

болевым возбуждении. Как показали наши опыты [Калужный Л. В., Голанов Е. В., 1979], электроakupунктурная стимуляция вызывает исчезновение данной реакции в ответ на ноцицептивный раздражитель, что свидетельствует об угнетении и эмоционального компонента болевой реакции.

Наконец, как показали опыты В. В. Яснецова (1982), электроakupунктурная стимуляция вызывает и увеличение латентного периода по tail-flick-тесту в среднем в 2 раза. Это характерно для угнетения и защитного двигательного компонента болевой реакции и совпадает с данными других авторов, полученными при исследовании изменений двигательных защитных реакций при акупунктурном обезболивании [Fung D. et al., 1976; Zhou G. et al., 1980].

Таким образом, акупунктурная стимуляция вызывает угнетение как перцептуального, так и всех других компонентов ноцицептивной реакции животных, что объективно подтверждает ее анальгезирующий эффект.

В то же время акупунктурная стимуляция, по-видимому, не влияет на «условную» боль. Так, в наших опытах на кроликах при выработанном условном рефлекс на сочетание вспышек света с электрокожным ноцицептивным раздражителем проявлялась сходная конфигурация ВП сенсомоторной области коры больших полушарий в ответ на условный и безусловный стимулы (рис. 22). В ответ на оба эти стимула проявлялось вторичное позитивное отклонение. Через 20—25 мин после начала электроakupунктурной стимуляции точек Цзу-сан-ли вторичное позитивное отклонение ВП в ответ на изолированное применение ноцицептивного электрокожного стимула практически исчезало (см. рис. 22, а). Однако предъявление на этом фоне повторного условного светового сигнала вызывало в ответ на него четкое проявление вторичного позитивного отклонения ВП и выраженное в меньшей степени — на безусловный раздражитель (см. рис. 22, б). Последующие же предъявления сочетаний условного и безусловного раздражителей на фоне продолжающейся акупунктурной анальгезии выявило проявление данного компонента ВП только в ответ на условный раздражитель (см. рис. 22, в). В последующем из-за отсутствия реакции на безусловный ноцицептивный

Рис. 22. И
(n=10)
ной обла
лика в от
тания
(свет) и б
(электроко
цицептивн
житель) с
А — измен
на световой
цицептивный
развертки —
ный раздра
вых вспыше
11-го по 15-
дражителем;
сочетание св
ния акупунк
четание свет
акупунктурно
кожного разд
после включе
дражителя ч
ключения эле

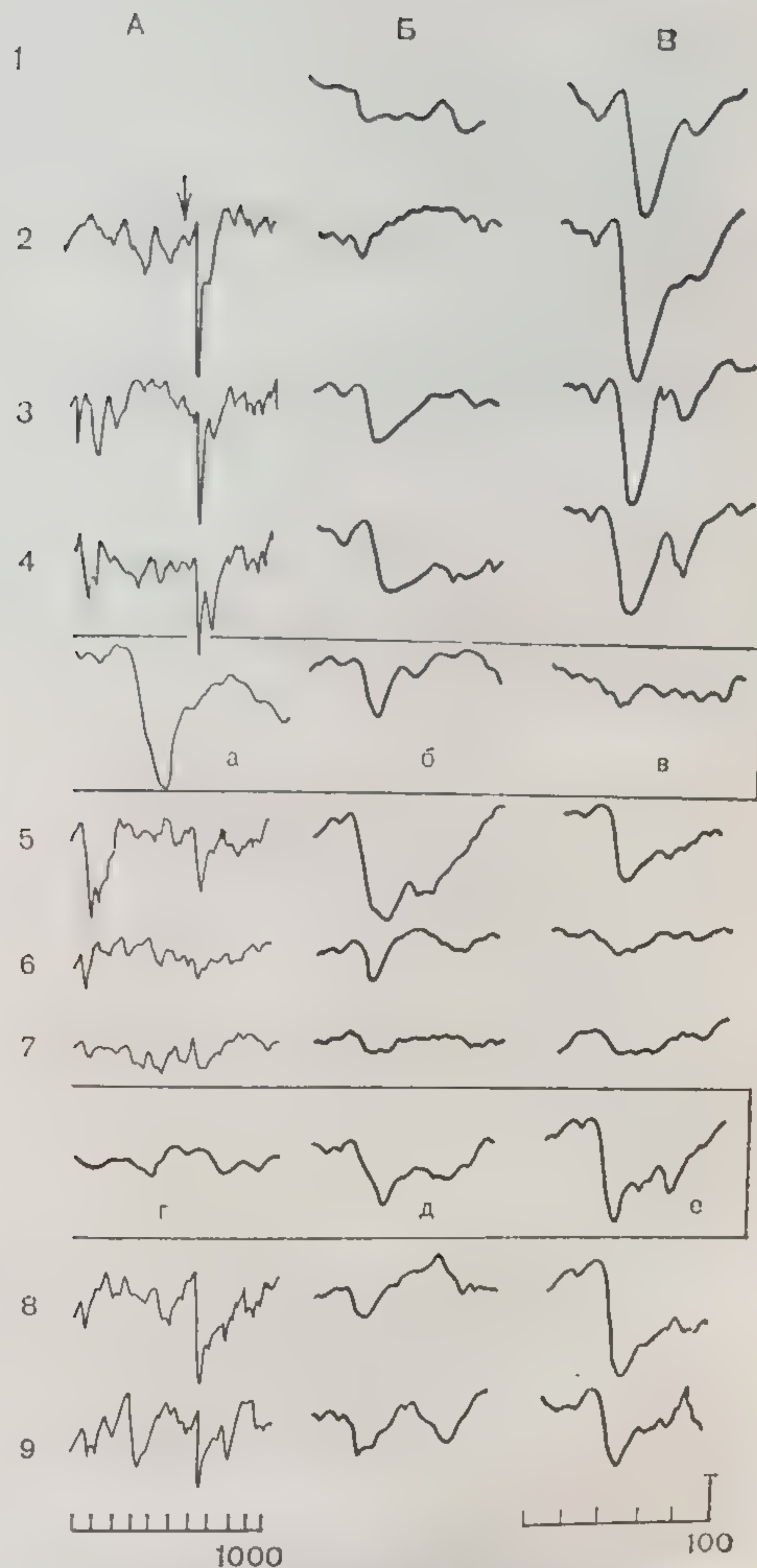


Рис. 22. Изменения ВП (n=10) сенсомоторной области коры кролика в ответ на сочетание условного (свет) и безусловного (электрокожный ноцицептивный раздражитель) стимулов.

А — изменения биоэлектрической активности сенсомоторной коры в ответ на световой условный сигнал (начало развертки) и на безусловный ноцицептивный электрокожный раздражитель (через 500 мс после начала развертки — общий вид); Б — на световой сигнал и В — на электрокожный раздражитель: 1 — через 40—50 изолированных предъявлений световых вспышек и электрокожного раздражителя; 2 — с 1-го по 5-е, 3 — с 11-го по 15-е; 4 — с 21-го по 25-е сочетание света с электрокожным раздражителем; 5 — с 1-го по 5-е, 6 — с 6-го по 10-е; 7 — с 11-го по 15-е сочетание светового и электрокожного раздражителей после возникновения акупунктурной анальгезии; 8 — с 1-го по 5-е, 9 — с 6-го по 10-е сочетание светового и электрокожного раздражителей после исчезновения акупунктурной анальгезии; а — при изолированном применении электрокожного раздражителя через 1 мин; б — через 15 мин и в — через 20 мин после включения; г — при изолированном применении электрокожного раздражителя через 1 мин; д — через 15 мин и в — через 20 мин после включения электроакупунктурной стимуляции. Калибровка: 100 мс, 100 мкВ.

стимул на фоне акупунктурной анальгезии он исчезает и на условный стимул (см. рис. 22, 7). Выключение электроакупунктурной стимуляции через 15—20 мин приводило к восстановлению проявления вторичного позитивного отклонения ВП в ответ на изолированное предъявление безусловного ноцицептивного раздражителя (см. рис. 22, г). Предъявление же на этом фоне условного раздражителя вызывало лишь незначительное по амплитуде проявление вторичного позитивного отклонения ВП в ответ на него по сравнению с ответом на безусловный стимул, как и в начале выработки данного условного рефлекса (см. рис. 22, 8, 9). Полученные результаты опытов свидетельствуют и о сохранении обучения и «условной» боли при акупунктурной анальгезии.

При акупунктурной стимуляции наблюдается снижение спонтанной и вызванной активности в ответ на ноцицептивный стимул нейронов практически всех переключаемых станций ноцицептивной импульсации: V слоя нейронов заднего рога спинного мозга у кошек [Pomeranz B. et al., 1977], нейронов гигантоклеточного ядра у кроликов [Яснецов В. В., Правдивцев В. А., 1983], нейронов парафасцикулярного комплекса ядер таламуса у кошек [Linser M., Atta L., 1973; Chang Hsiang Ting, 1973] и у обезьян [Sandrew B. et al., 1978].

По данным В. В. Яснецова и В. А. Правдивцева (1983), при электроакупунктурной стимуляции в сенсомоторной области коры наблюдается снижение спонтанной активности у 42,6% исследуемых нейронов (рис. 23, см. рис. 5), 47,6% нейронов не изменяло свою активность и лишь 9,5% — активировалось. При исследовании вызванной активности было установлено, что электроакупунктурная стимуляция подавляет преимущественно поздние длиннolatентные компоненты ответа нейрона сенсомоторной области коры на ноцицептивное раздражение седалищного нерва, в то время как коротколатентные практически не изменялись (рис. 24). В то же время у части нейронов в ретикулярной формации среднего мозга электроакупунктурная стимуляция подавляла длиннolatентные компоненты ответа, а у другой части нейронов оба компонента (см. рис. 4) на ноцицептивное электрораздражение нерва.



Рис. 23. Кривая активности нейрона коры кролика в ответ на стимуляцию (г) и изменение активности — в секунду.

Таким образом, на ноцицептивную спонтанную активность в ответ на импульс

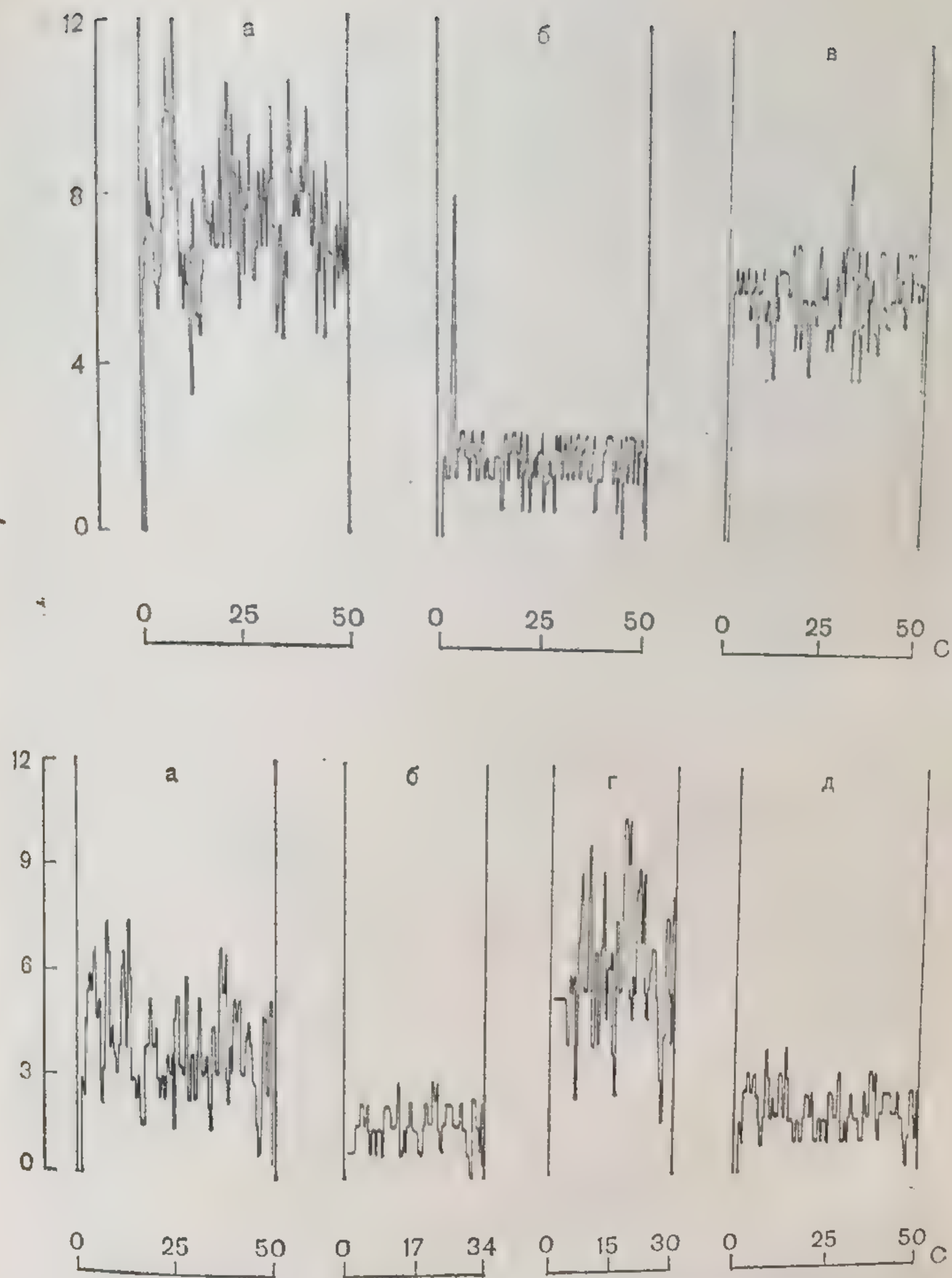


Рис. 23. Спонтанная активность нейронов сенсомоторной области коры кролика (а), через 25 мин после электроakupунктурной стимуляции (б), через 5 мин после ее выключения (в), через 15 мин после введения налоксона (г) и через 20 мин (д) после введения налоксона. По оси абсцисс — время в секундах, по оси ординат — количество импульсов в секунду.

Таким образом, акупунктурная стимуляция в ответ на ноцицептивные раздражители вызывает снижение спонтанной и вызванной активности нейронов практически всех переключательных станций ноцицептивной импульсации, начиная с нейронов заднего рога спин-

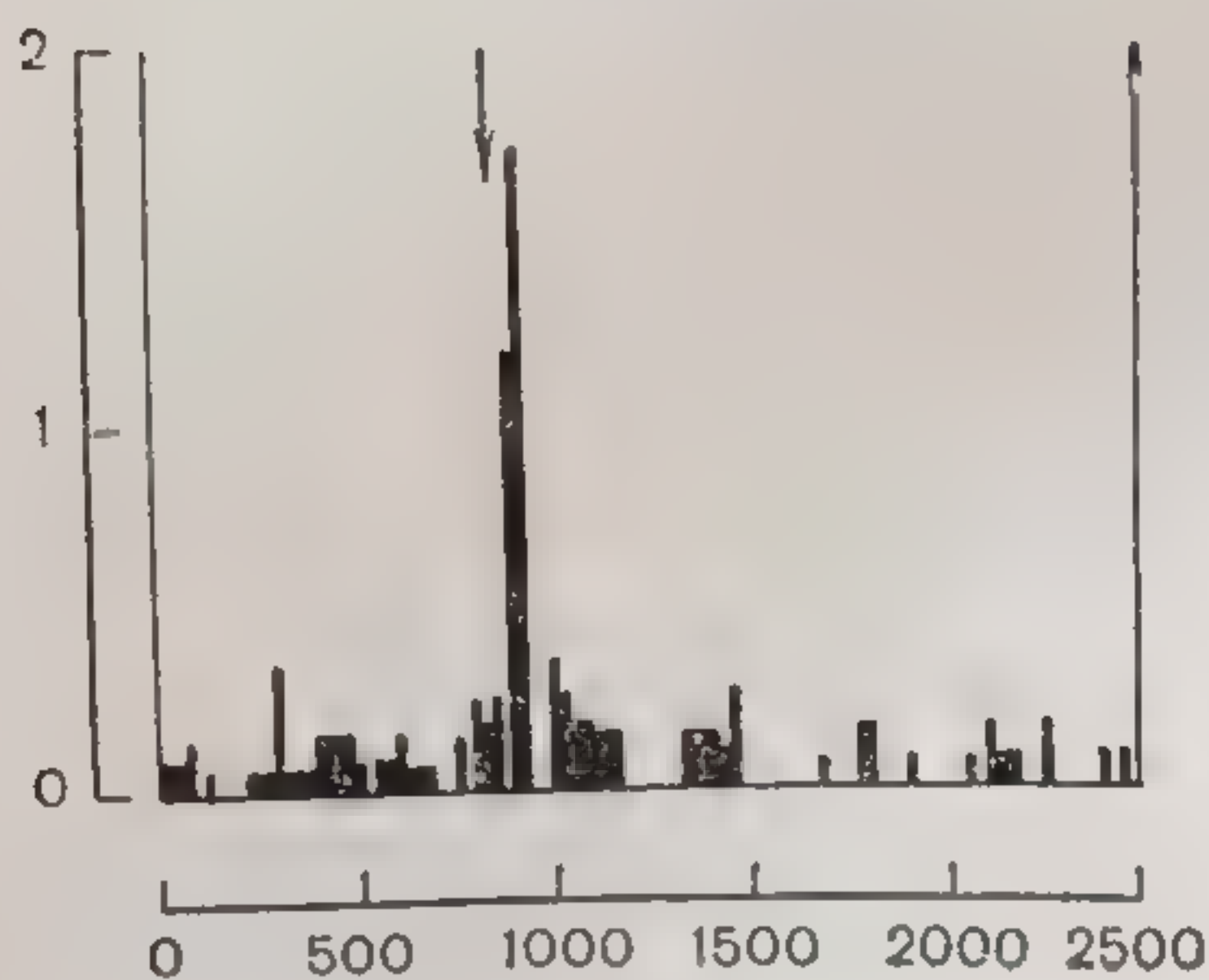
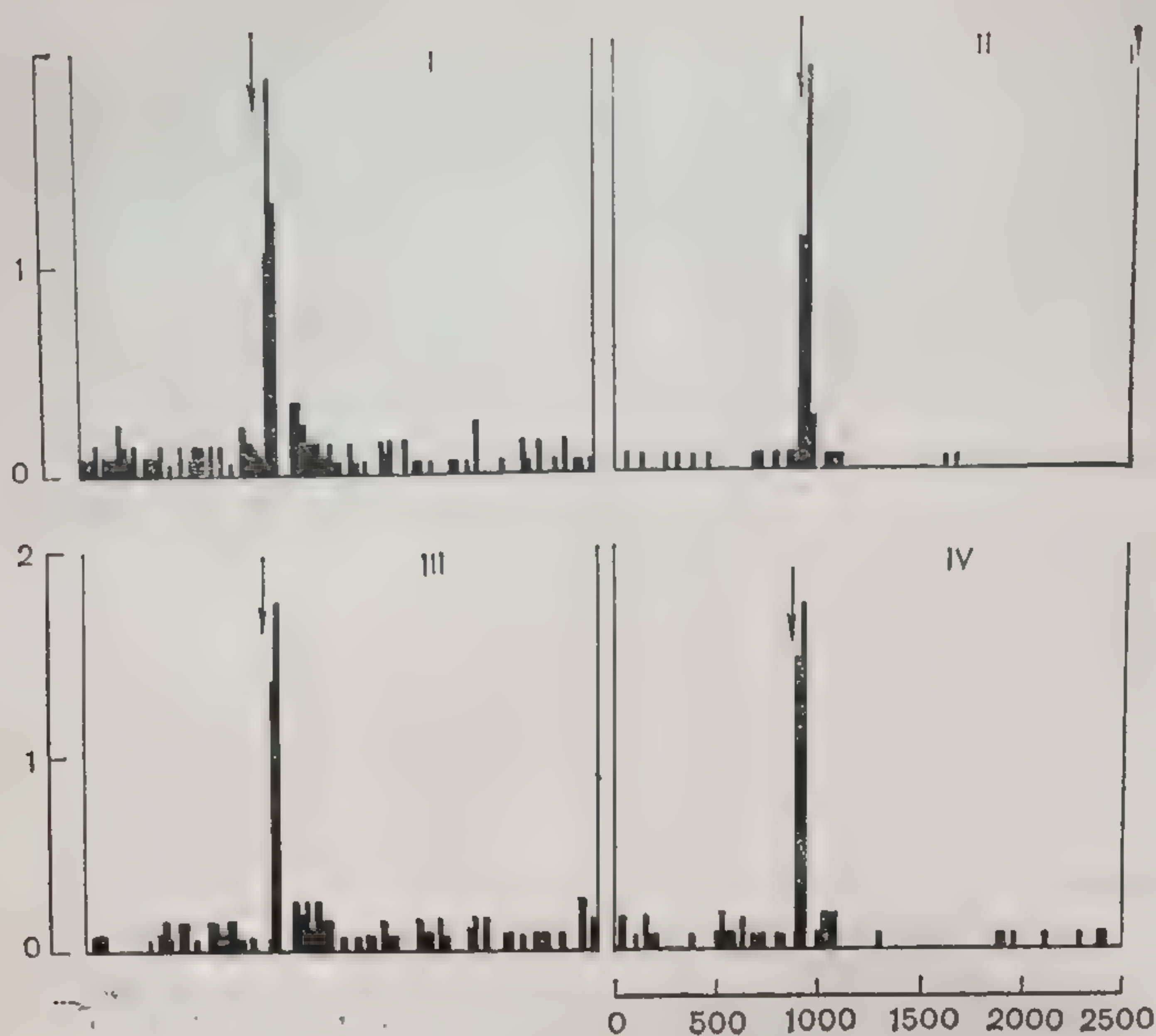


Рис. 24. Постстимульная гистограмма нейронов сенсомоторной области коры кролика ($n=20$) в ответ на ноцицептивное раздражение седалищного нерва (отмечено стрелкой) до (I) и на фоне микроэлектрофореза морфина (II), морфина и налоксона (III), электроакупунктурной стимуляции (IV) и системного введения налоксона (V). Бин гистограмм — 25 мс. По оси абсцисс — время в миллисекундах, по оси ординат — количество импульсов за 25 мс.

ного мозга и кончая нейронами сенсомоторной области коры головного мозга, что свидетельствует о блокаде болевого возбуждения.

Однако при акупунктурной стимуляции наблюдается не только угнетение активности нейронов ноцицептивной системы, но и активация нейронов антиноци-

цептивных структур мозга. Так, было установлено, что электроakupунктурная стимуляция у крыс вызывает увеличение мультинейронной активности ЦСОВ [Takeshigi Ch. et al., 1979]. Электроakupунктурная стимуляция ушной раковины у кошек вызывала не только подавление ВП в таламусе в ответ на ноцицептивное раздражение пульпы зуба, но и увеличение амплитуды ВП в ЦСОВ [Решетняк В. К. и др., 1982].

В опытах Е. В. Голанова (1979) было установлено, что у кроликов при электроakupунктурной стимуляции точек Цзу-сан-ли, вызывающей состояние анальгезии (это контролировалось по угнетению вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры больших полушарий в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель), наблюдаются отчетливые изменения спонтанной и вызванной активности нейронов дорсомедиального гипоталамуса — антиноцицептивной структуры, связанной, как указано выше, с функционированием опиоидных пептидов. При электроakupунктурной стимуляции у 70,4% нейронов данной структуры наблюдалось достоверное возрастание их спонтанной активности, причем у 11,1% нейронов такое возрастание носило плавный постепенный характер (рис. 25, а) и к 20-й минуте акупунктурной стимуляции достигало $456 \pm 102\%$ исходного уровня. Однако у остальных 78,9% данных нейронов такое возрастание спонтанной активности носило отчетливый двухфазный характер: от включения и до 15-й минуты электроakupунктурной стимуляции активность возрастала постепенно, достигая $196,5 \pm 12,8\%$ исходного уровня, на 15—20-й минуте акупунктурной стимуляции наблюдалось резкое ее возрастание в среднем на $2120 \pm 1580\%$ по сравнению с исходным уровнем (см. рис. 25, б). После же выключения акупунктурной стимуляции отмечалось обратное восстановление исходной активности у данных двух типов нейронов, и через 20—25 мин после выключения акупунктуры она полностью восстанавливалась.

У 14,8% нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса, наоборот, наблюдалось снижение спонтанной активности при электроakupунктурной стимуляции в среднем на $73 \pm 15,8\%$ (см. рис. 25, в), причем данные нейроны реагировали в отличие от описанных выше торможением на неноцицептивный и активацией на но-

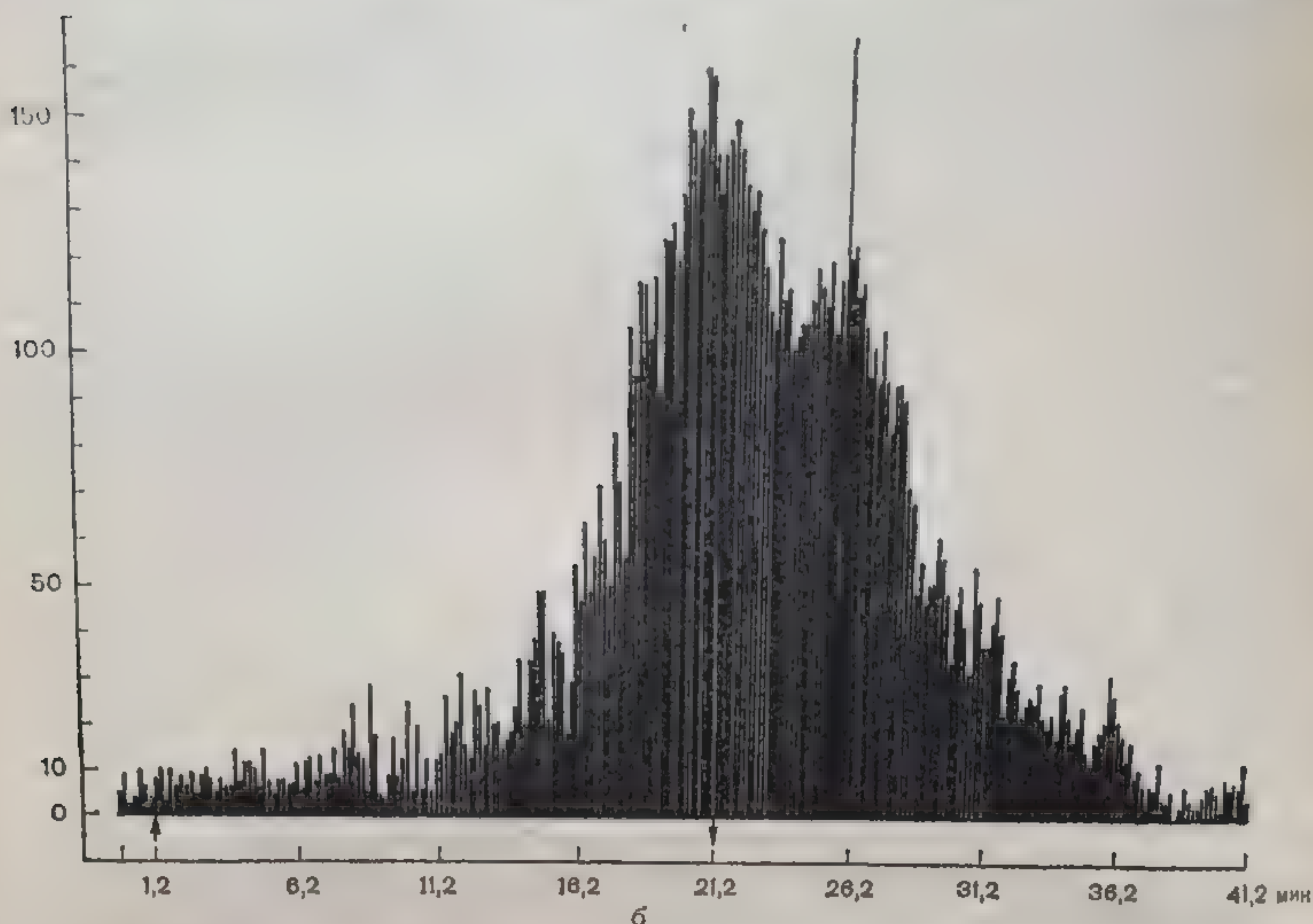
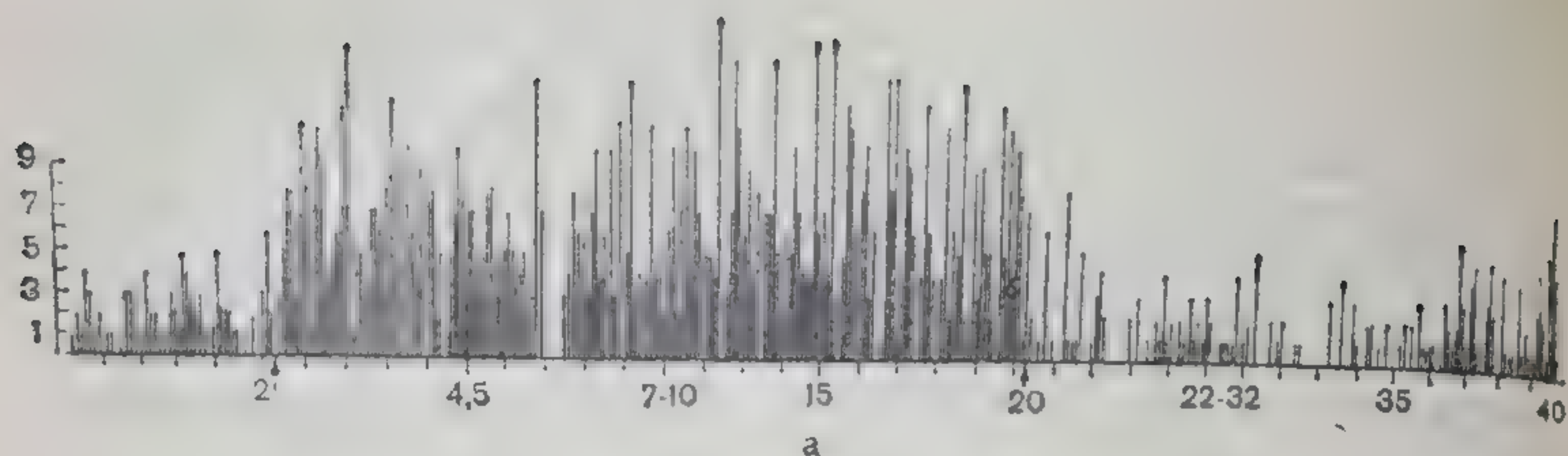
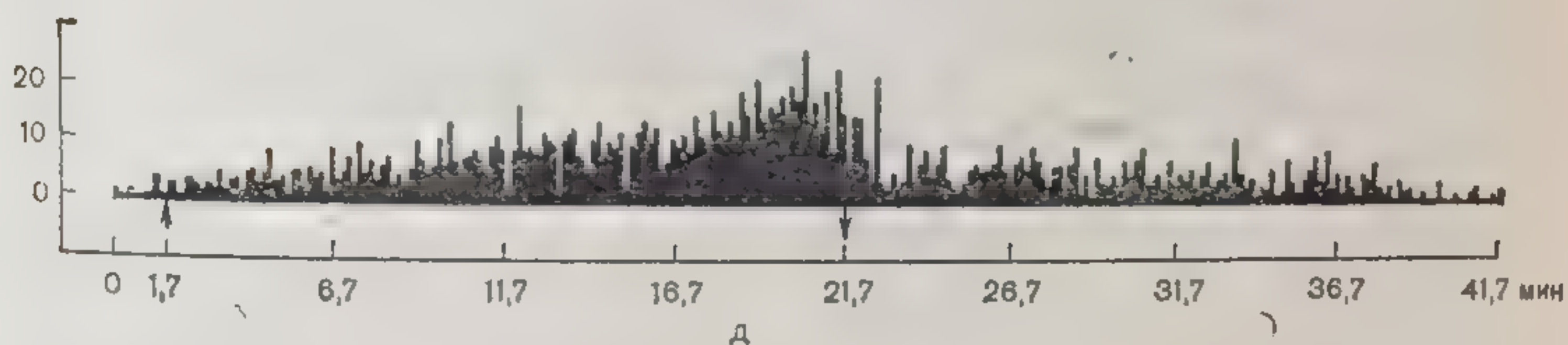
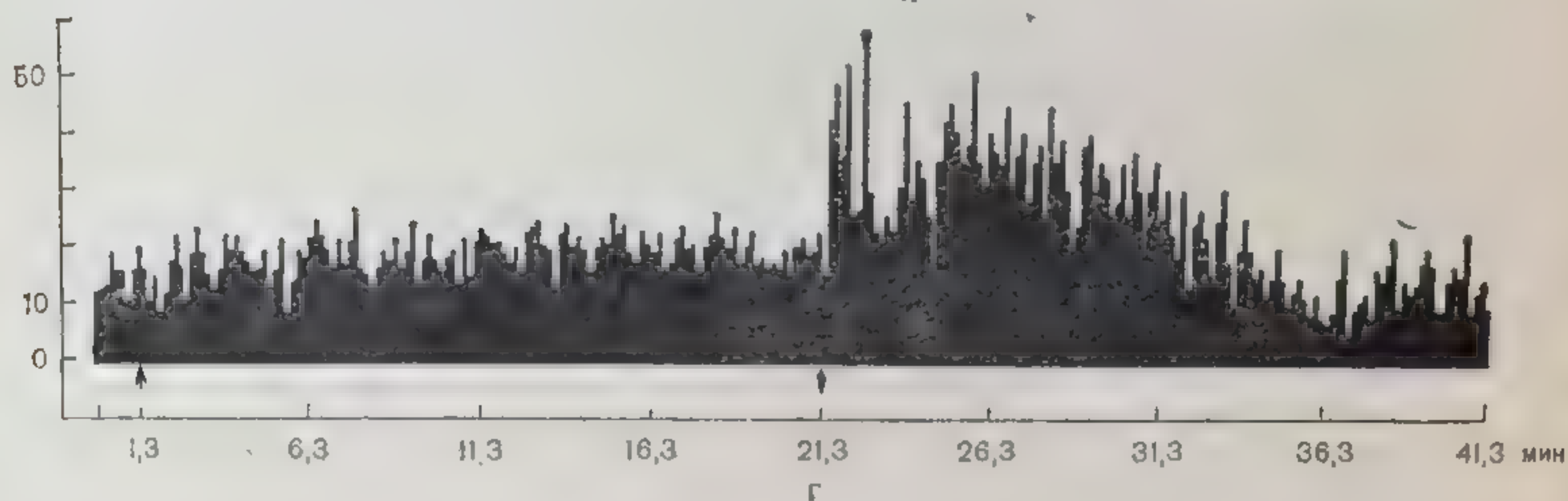
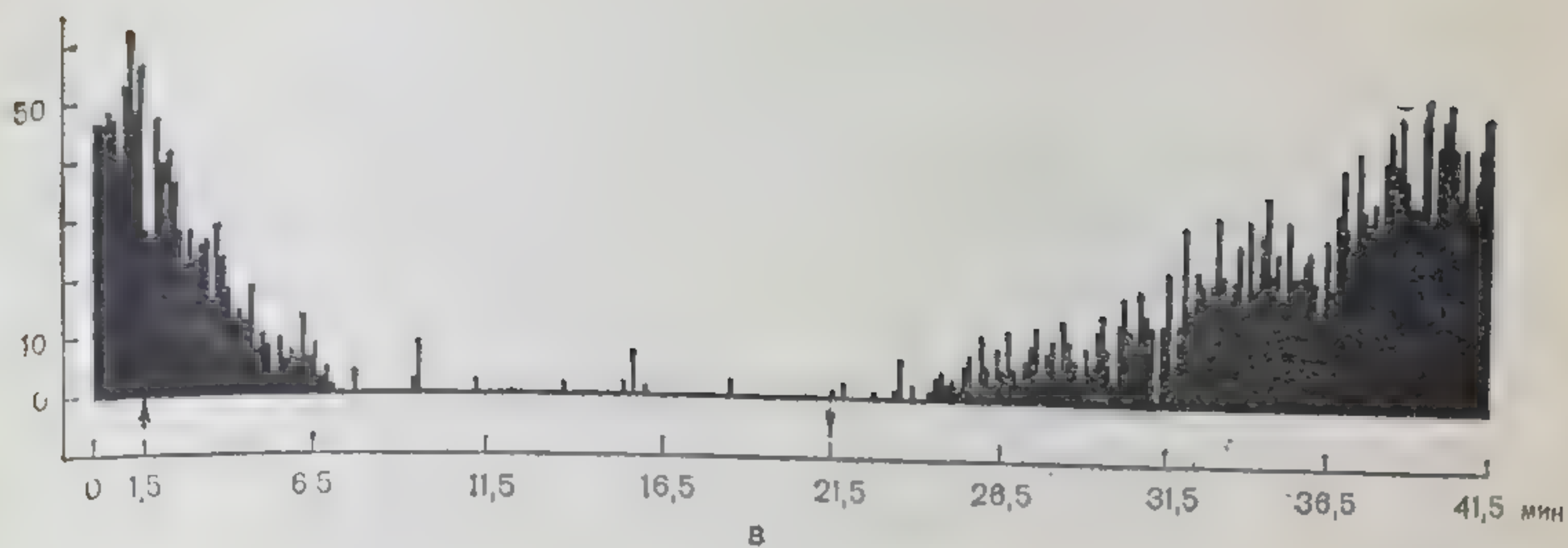


Рис. 25. Изменения спонтанной активности различных нейронов пунктурной стимуляции.

По оси абсцисс — время в минутах, по оси ординат — цена деления — 1 турной стимуляции.

цицептивный раздражитель. Еще у 7,4% нейронов данной гипоталамической структуры не наблюдалось изменений спонтанной активности при электроakupунктурной стимуляции, однако сразу после ее выключения отчетливо возрастала импульсная активность данных нейронов в среднем на $124,1 \pm 39,5\%$ с последующим постепенным снижением вплоть до исходного уровня (см. рис. 25, г). Наконец, еще у 7,4% нейронов не наблюдалось достоверных изменений их спонтанной активности при акупунктурной стимуляции.

Следует отметить, что у 2 животных не возникло состояние анальгезии при электроakupунктурной стимуляции по критерию угнетения ВП сенсомоторной об-



дорсомедиального гипоталамуса (а, б, в, г, д) при электроаккупунктуре за 10 с. Стрелками отмечено начало и конец электроаккупунк-

ласти коры больших полушарий в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель. При этом из 4 нейронов, зарегистрированных у данных животных, только у одного возрасла его спонтанная активность (в среднем в 2 раза), но через 5 мин после выключения акупунктурной стимуляции частота этой спонтанной активности возвращалась к исходному уровню (см. рис. 25, д).

Таким образом, при электроаккупунктурной стимуляции имеет место активация антиноцицептивных структур ЦСОВ и дорсомедиального отдела гипоталамуса, электрораздражение которых, как указано выше, приводит к состоянию анальгезии и блокаде про-

ведения ноцицептивной импульсации как на уровне первой, так и конечной переключательной ее станций. По-видимому, акупунктурная стимуляция вызывает состояние анальгезии через активацию антиноцицептивной системы.

Действительно, при исследовании механизмов акупунктурного обезболивания было установлено, что повоканнизация вокруг акупунктурной точки устраняет анальгезирующий эффект ее стимуляции [Chen G. S., 1977]. Импульсация от акупунктурной точки, вероятно, идет по волокнам группы 2 афферентов и далее по латеральному канатику в супраспинальные структуры, и перерезка спинного мозга на уровне I шейного позвонка, а также среднеколликкулярная перерезка полностью снимает эффект акупунктуры [Chen G. S., 1977]. Однако, по мнению R. Melzack (1975), анальгезирующие эффекты акупунктуры основаны на механизме «входных ворот» [Melzack R., Wall P. D., 1965]. Chang Hsiang Tung (1974) для объяснения анальгезирующих механизмов акупунктуры предложил теорию «двойных ворот», проявляющихся как на уровне нейронов заднего рога спинного мозга, так и на уровне нейронов таламуса.

Однако последующие эксперименты показали решающее участие супраспинальных антиноцицептивных структур в механизмах акупунктурной анальгезии. Так, было установлено, что разрушение ЦСОВ приводило к исчезновению анальгезирующих эффектов акупунктуры у крыс [Takeshigi Ch. et al., 1980]. Исчезновение акупунктурной анальгезии у кроликов наблюдалось и в наших опытах [Голанов Е. В., Калюжный Л. В., 1980] при разрушении дорсомедиальных ядер гипоталамуса; этого не отмечалось при разрушении ядер шва.

Как показали эти опыты, при электроакупунктурной стимуляции в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель возникает угнетение ВП парафасцикулярного комплекса ядер таламуса (рис. 26). Разрушение большого ядра шва вызывало временное (на 1—2 мин) восстановление данного ВП, после чего снова наблюдалось его угнетение при продолжающейся электроакупунктурной стимуляции, что свидетельствовало о сохранении блокады проведения ноцицептивной импульсации на данном уровне головного мозга. Пер-

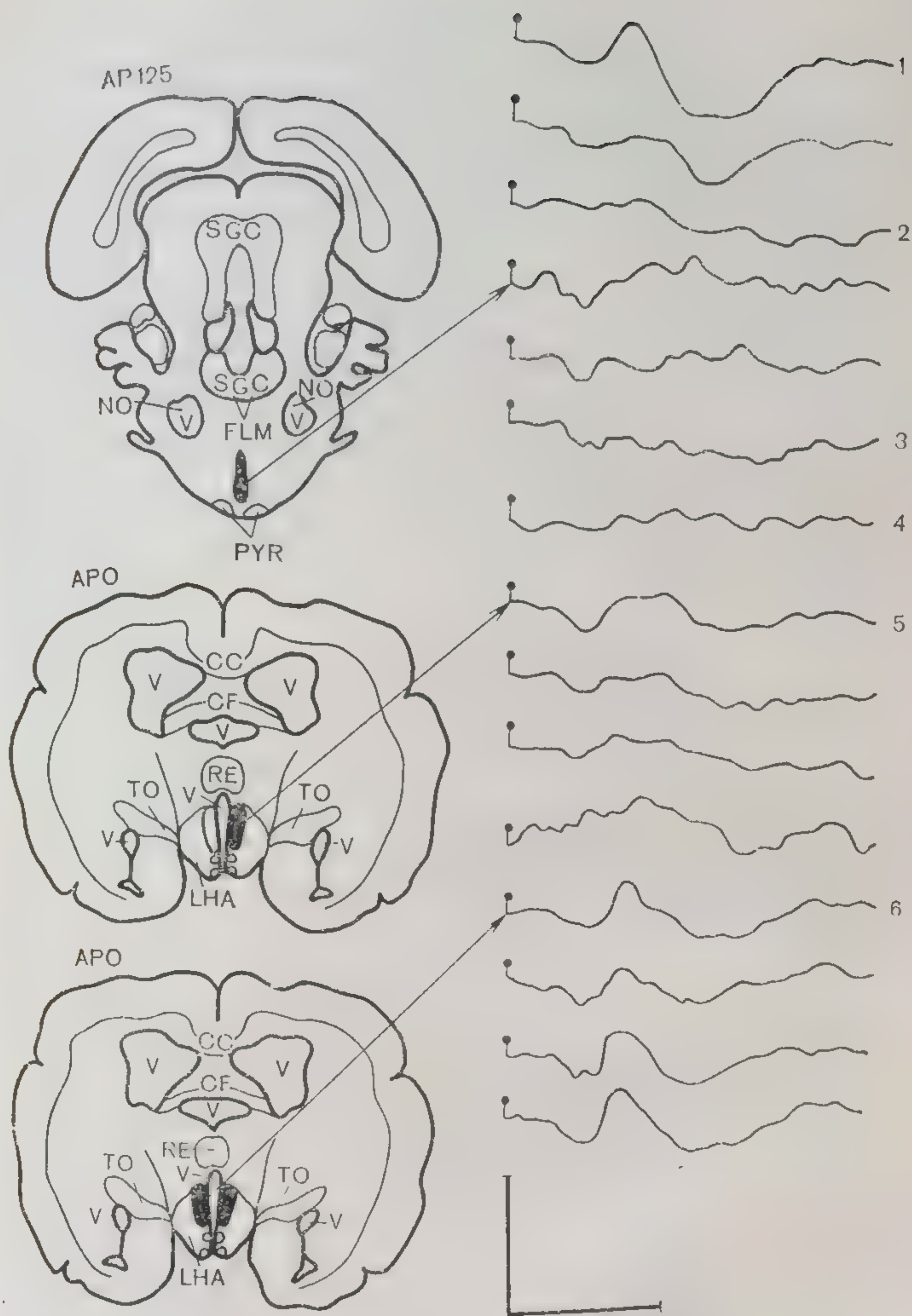


Рис. 26. Изменения ВП ($n=10$) парафасцикулярного комплекса ядер таламуса кролика в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель до (1), после возникновения электроakupунктурной анальгезии (2), после разрушения дорсального и большого ядер (3, 4), при одностороннем (5) и двустороннем (6) разрушении дорсомедиальных ядер гипоталамуса. Калибровка: 50 мс, 50 мкВ. Слева — схемы срезов мозга [по Sawyer, 1954].

воначальное или последующее изолированное одностороннее разрушение дорсомедиального ядра гипоталамуса вызывало аналогичный эффект (см. рис. 26), однако двустороннее повреждение указанных ядер приводило к восстановлению ВП парафасцикулярного комплекса ядер таламуса в ответ на ноцицептивный раздражитель, несмотря на продолжающуюся электроакупунктурную стимуляцию (см. рис. 26). Характерно, что у 2 животных только введение электродов в ядра дорсомедиального отдела гипоталамуса приводило к исчезновению описываемых эффектов электроакупунктурной стимуляции. Эти факты указывают на то, что анальгезирующие эффекты электроакупунктурной стимуляции, в частности для точек Цзу-сан-ли, могут быть связаны с функциями такой антиноцицептивной структуры, как дорсомедиальный отдел гипоталамуса.

На участие заднего отдела гипоталамуса в механизмах акупунктурного обезболивания указывают также Y. Ling, Ph. Wei (1979). Таким образом, резкое усиление нейронной активности дорсомедиального отдела гипоталамуса при акупунктурной стимуляции и исчезновение акупунктурной анальгезии при его разрушении указывают на важное значение данной структуры в акупунктурной анальгезии.

Кроме этих данных, имеются также исследования, показывающие участие хвостатого ядра в опосредовании эффектов акупунктуры, так как раздражение данной структуры приводит к анальгезирующим эффектам, а также усиливает акупунктурную анальгезию, а разрушение — ослабляет ее [Takeshigi Ch. et al., 1979; Chen G., 1981]. Примечательно, что хвостатое ядро имеет прямые двусторонние связи с дорсальным ядром шва и с гипоталамусом [Chen G., 1981]. Однако следует отметить, что электрораздражение хвостатого ядра вызывает у кошек или немедленную остановку двигательной реакции, или длительное снижение двигательной активности. Эти изменения коррелируют с угнетением спонтанной активности большинства нейронов сенсомоторной области коры больших полушарий [Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А., 1980] и указывают на неадекватность применения двигательных тестов для оценки болевой чувствительности при манипуляции на хвостатом ядре.

Таким образом, анальгезирующие эффекты акупунктурной стимуляции связаны с активацией антиноцицептивной эндогенной системы, в частности таких структур, как ЦСОВ и медиального отдела гипоталамуса, которые, как указано выше, связаны с опиоидным механизмом антиноцицепции. Это вызывает предположение об активации именно этого механизма при акупунктурной стимуляции.

Действительно, уже в опытах D. J. Mayer и соавт. (1977) было показано исчезновение акупунктурной анальгезии у людей при введении налоксона, хотя другие авторы [Chapman R. et al., 1980] этих данных не подтвердили. Однако в экспериментах китайских исследователей было также отмечено блокирующее действие налоксона на акупунктурное обезболивание у людей [Zhang An-Zhong, 1980]. Аналогичный эффект налоксона выявлен и у животных: у мышей [Fu Tsu Ching, 1980], крыс [Васильев Ю. Н. и др. 1979; Iriki A., Toda K., 1980; Takeshigi Ch. et al., 1980], кошек [Решетняк В. К., Мейзеров Е. Е., 1980].

Как показали опыты, проведенные в нашей лаборатории В. В. Яснецовым (1982), системное введение кроликам налоксона (0,1 мг/кг) вызывало исчезновение акупунктурной анальгезии, несмотря на продолжающуюся стимуляцию акупунктурных точек. Оценка проводилась по восстановлению исходных значений латентного периода tail-flick-теста, величин АД и значений амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры больших полушарий в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель (рис. 27). Через 10—12 мин после окончания действия налоксона при продолжающейся электроакупунктурной стимуляции вновь проявлялись ее анальгезирующие эффекты, оцениваемые по указанным выше критериям (см. рис. 27).

Характерно, что введение морфина (2,5 и 5 мг/кг) усиливало анальгезирующий эффект акупунктурной стимуляции (табл. 3). Аналогичное действие оказывало введение фентанила. Кроме того, эти же вещества еще больше угнетали амплитуду вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры больших полушарий в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель при выраженной акупунктурной анальгезии. Приведенные данные могут свидетельство-

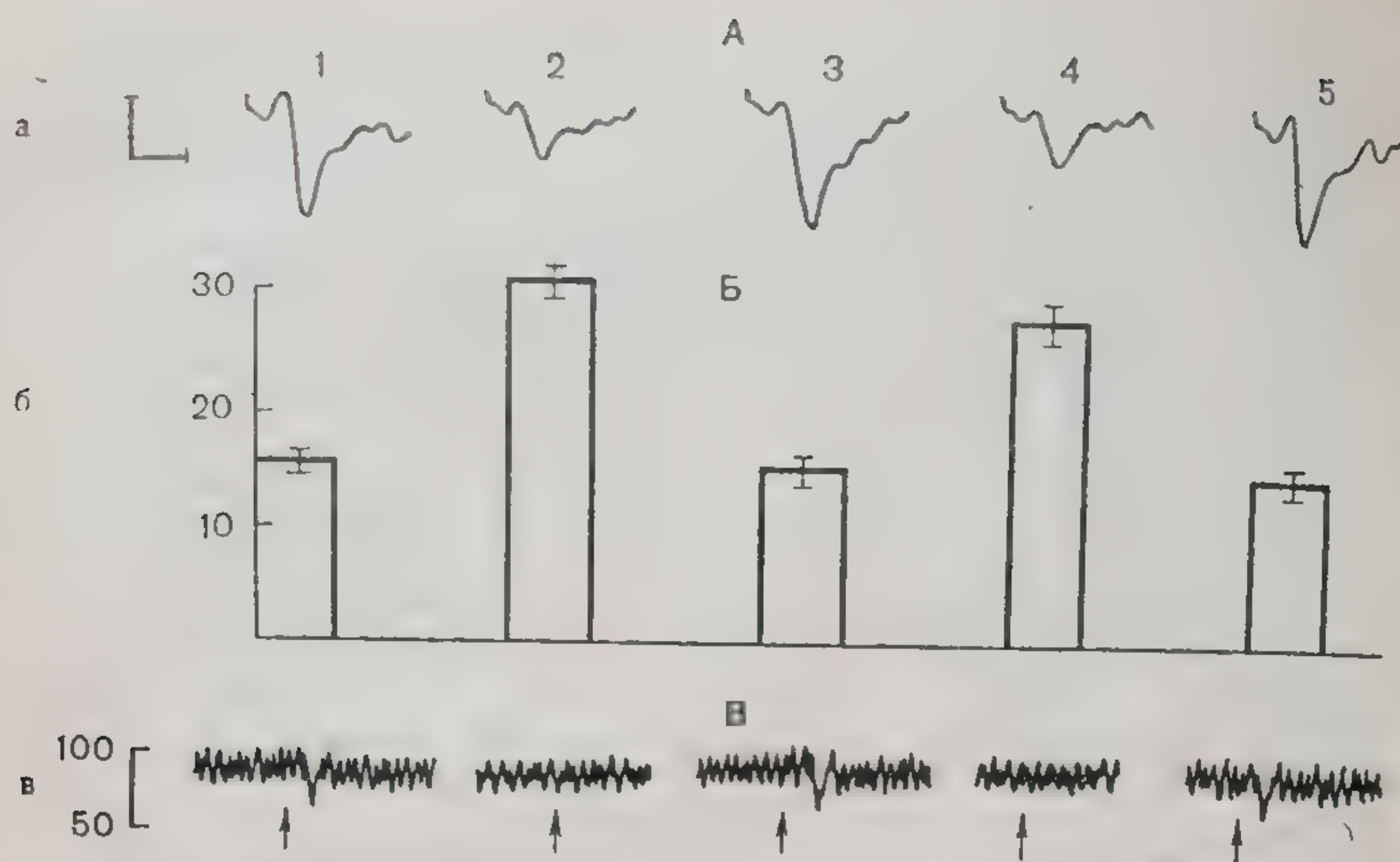


Рис. 27. Изменения ВП ($n=10$) сенсомоторной области коры (А), латентного периода по tail-flick-тесту (Б) и АД (В) в ответ на ноцицептивное электрокожное раздражение.

1 — до, 2 — через 20 мин после электроакупунктурной стимуляции, 3 — через 5 мин, 4 — через 15 мин после введения налоксона на фоне электроакупунктурной стимуляции и 5 — через 20 мин после ее выключения. Стрелкой обозначен момент нанесения ноцицептивного электрокожного раздражителя. По оси ординат: а — калибровка для ВП — 50 мс, 100 мкВ, б — время в секундах; в — величины АД — мм рт. ст.

вать о том, что акупунктурная анальгезия, усиливающаяся при введении морфина и исчезающая при введении налоксона, опосредуется через опионный механизм антиноцицептивной системы.

Как показали последующие опыты В. В. Яснецова и В. А. Правдивцева (1983), микроэлектрофоретическое подведение налоксона к нейронам сенсомоторной области коры больших полушарий, а также к нейронам ретикулярной формации и гигантоклеточного ядра вызывало восстановление их исходной спонтанной и вызванной в ответ на ноцицептивный раздражитель активности при угнетающем влиянии на них электроакупунктурной стимуляции (см. рис. 5, 6, 23, 24). Это также указывает на опионный механизм блокады передачи ноцицептивной импульсации при акупунктурной анальгезии.

Об опионном механизме акупунктурного обезболивания свидетельствуют и следующие факты: при акупунктурной анальгезии увеличивается содержание фракций эндорфина и спинномозговой жидкости у людей [Sjolund B. et al., 1979] и опиатоактивных веществ

Таблица 3

Изменения латентных периодов по tail-flick-тесту у кроликов до и после 20-минутной электроакупунктурной стимуляции и после введения фармакологических веществ [Яснецов В. В., 1982]

Препарат, доза	Число опытов	Исходный латентный период (секунды)	Во время акупунктуры	Время восстановления исходного латентного периода (минуты)
Контроль	49	$13,1 \pm 0,4$	$26,1 \pm 0,8^*$	15—20
Налоксон (0,1)	9	$15,4 \pm 0,7$	$14,9 \pm 0,8$	15—30
ПХФА (500)	4	$13,9 \pm 1,4$	$24,0 \pm 2,1$	5—10
5-Окситриптофан (25)	4	$19,5 \pm 1,6^*$	$38,9 \pm 3,0^*$	15—20
Морфин (2,5)	4	$24,2 \pm 2,7^*$	$39,9 \pm 4,6^*$	40—50
Морфин (5)	4	$44,0 \pm 3,6^*$	$40,6 \pm 3,4^*$	35—50
Фентанил (0,01)	3	$21,4 \pm 1,9^*$	$34,2 \pm 2,0^*$	20—25
Фентанил (0,05)	4	$41,1 \pm 2,4^*$	$40,6 \pm 5,3^*$	30—35
Апоморфин (0,5)	4	$15,1 \pm 1,3$	$20,8 \pm 2,1$	
Галоперидол (0,5)	3	$16,8 \pm 1,2$	$40,7 \pm 3,3^*$	20—40
Амизил (3—5)	4	$19,4 \pm 2,1$	$36,7 \pm 3,4^*$	20—25
Спазмолитин (5)	4	$14,9 \pm 0,5$	$34,7 \pm 2,8^*$	15—20
Фентоламин (1)	3	$10,9 \pm 0,6$	$21,3 \pm 1,3$	20—30
Пропранолол (1)	3	$12,2 \pm 1,2$	$26,6 \pm 1,5$	20—30
Пропранолол (5)	3	$20,2 \pm 1,5$	$26,9 \pm 3,2$	15—25
Акупунктурорезистентные животные				
Контроль	9	$14,6 \pm 1,6$	$18,8 \pm 2,0$	
Морфин (2,5)	9	$16,3 \pm 1,9$		
Морфин (5)	3	$18,6 \pm 3,2$		

у крыс [Брагин Е. О., 1981], в частности, эндорфина и метионин-энкефалина [Zhang An-Zhong, 1980]. Показано также увеличение содержания эндорфинов в перфузате ЦСОВ и nucl. accumbens, а также энкефалинов в перфузате стриатума и гипоталамуса [Zhang An-Zhong, 1980] при акупунктурном обезболивании, хотя, по другим данным, имеет место уменьшение опиатоподобных веществ в перфузате ЦСОВ, медиального отдела таламуса и базально-медиального отдела гипоталамуса [Брагин Е. О., 1981].

По-видимому, увеличением выделения эндогенных опиатов в спинномозговую жидкость и кровяное русло объясняется возникновение анальгезии у животных-реципиентов, имеющих перекрестное кровообращение с животными-донорами при акупунктурной стимуляции последних, что показано у крыс [O'Connor J., Bensky D., 1975], кроликов [Kaada B., 1976], собак [Lanz C. et al., 1974].

В то же время установлено, что у животных, у которых не возникает акупунктурная анальгезия, обнаруживается в 25 раз меньше содержание морфиноподобных веществ в вытяжках головного мозга [Takeshigi Ch., et al., 1979], не прослеживается увеличения эндорфинов и энкефалинов в перфузате мозга при акупунктурной стимуляции [Zhang An-Zhong, 1980], имеет место низкая чувствительность к морфину *in vivo* и низкая рецепторная активность к нему *in vitro* [Померанц Б., 1981]. В. В. Яснецовым (1982) было показано, что у кроликов, резистентных к акупунктурной стимуляции, введение морфина вызывает гораздо меньшее увеличение латентного периода по tail-flick-тесту (см. табл. 3). Это свидетельствует о дефиците не только эндогенных опиоидных веществ, но и опиатных рецепторов, что, по-видимому, взаимосвязано, так как при недостаточности опиоидных эндогенных пептидов нет необходимости и в их рецепторах.

Таким образом, акупунктурная стимуляция активирует супраспинальные антиноцицептивные структуры головного мозга, в частности дорсомедиальный отдел гипоталамуса и ЦСОВ, а также опиоидный механизм эндогенной антиноцицептивной системы, что и приводит к формированию состояния анальгезии. Вероятно, активация супраспинальных антиноцицептивных структур и опиоидного механизма взаимосвязаны.

Обращает на себя внимание, что изменения спонтанной активности нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса при электроакупунктурной стимуляции и при микроэлектрофоретическом подведении к ним β -эндорфина оказались практически аналогичными. Так, при подведении эндорфина можно было наблюдать и постепенное усиление активности, и двухфазное усиление активности, и резкое усиление активности после включения микроэлектрофореза, и снижение спонтанной активности (см. рис. 10), т. е. все те комбина-

Рис. 2
ка на
на (6)
Обозна

ции
рые
ляци

П
турна
элект
дов,
форет
ной с

О
розле
ют а
нейро
частн
ми р
стиму
ское
вало
мул
акуп
сомед
свою
цепти
акции

П
элект
ло н
ной

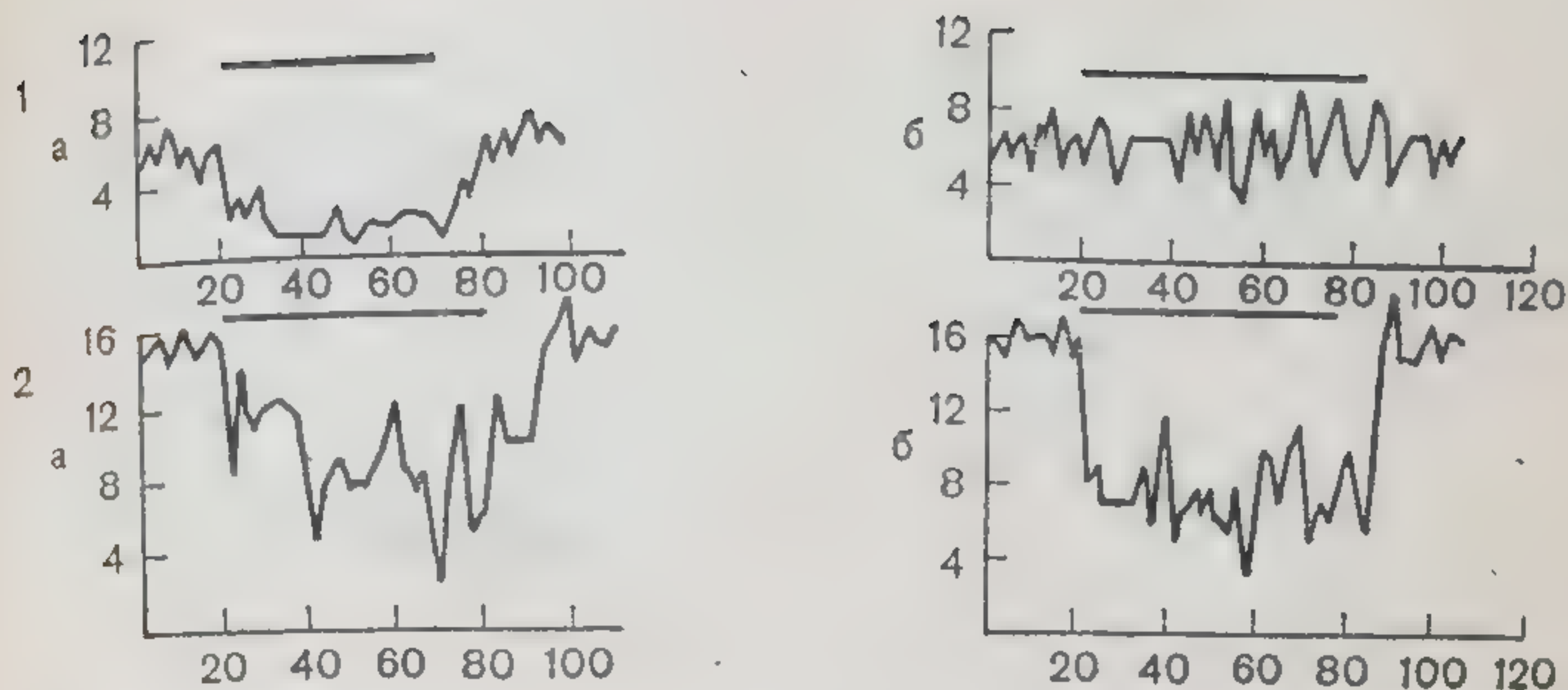


Рис. 28. Реакции нейрона дорсомедиального гипоталамуса кролика на микроэлектрофорез метионин-энкефалина (а) и γ -эндорфина (б) до (1) и после (2) электроakupунктурной стимуляции. Обозначения те же, что на рис. 10.

ции изменений спонтанной активности нейронов, которые наблюдались и при электроakupунктурной стимуляции (см. рис. 25).

По данным В. В. Яснецова и соавт. (1981), акупунктурная стимуляция акцентировала эффекты микроэлектрофоретического подведения опиоидных пептидов, и даже нейроны, не отвечавшие на микроэлектрофоретическое подведение эндорфина, при акупунктурной стимуляции стали на них реагировать (рис. 28).

Оказалось, что и акупунктурная стимуляция и микроэлектрофоретическое подведение эндорфина вызывают аналогичные изменения и вызванной активности нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса, в частности тех, которые реагируют разнонаправленными реакциями на неноцицептивный и ноцицептивный стимулы. Как было показано, микроэлектрофоретическое подведение эндорфина к данным нейронам вызвало реверсию ответа нейрона на ноцицептивный стимул (см. рис. 11). В опытах Е. В. Голанова (1979) при акупунктурной анальгезии аналогичные нейроны дорсомедиального отдела гипоталамуса также изменяют свою реакцию на противоположную: в ответ на ноцицептивный стимул вместо тормозной наблюдается реакция активации (рис. 29).

По данным В. В. Яснецова и соавт. (1981), микроэлектрофоретическое подведение эндорфина усиливало или не влияло на изменения спонтанной и вызванной активности нейронов дорсомедиального отдела

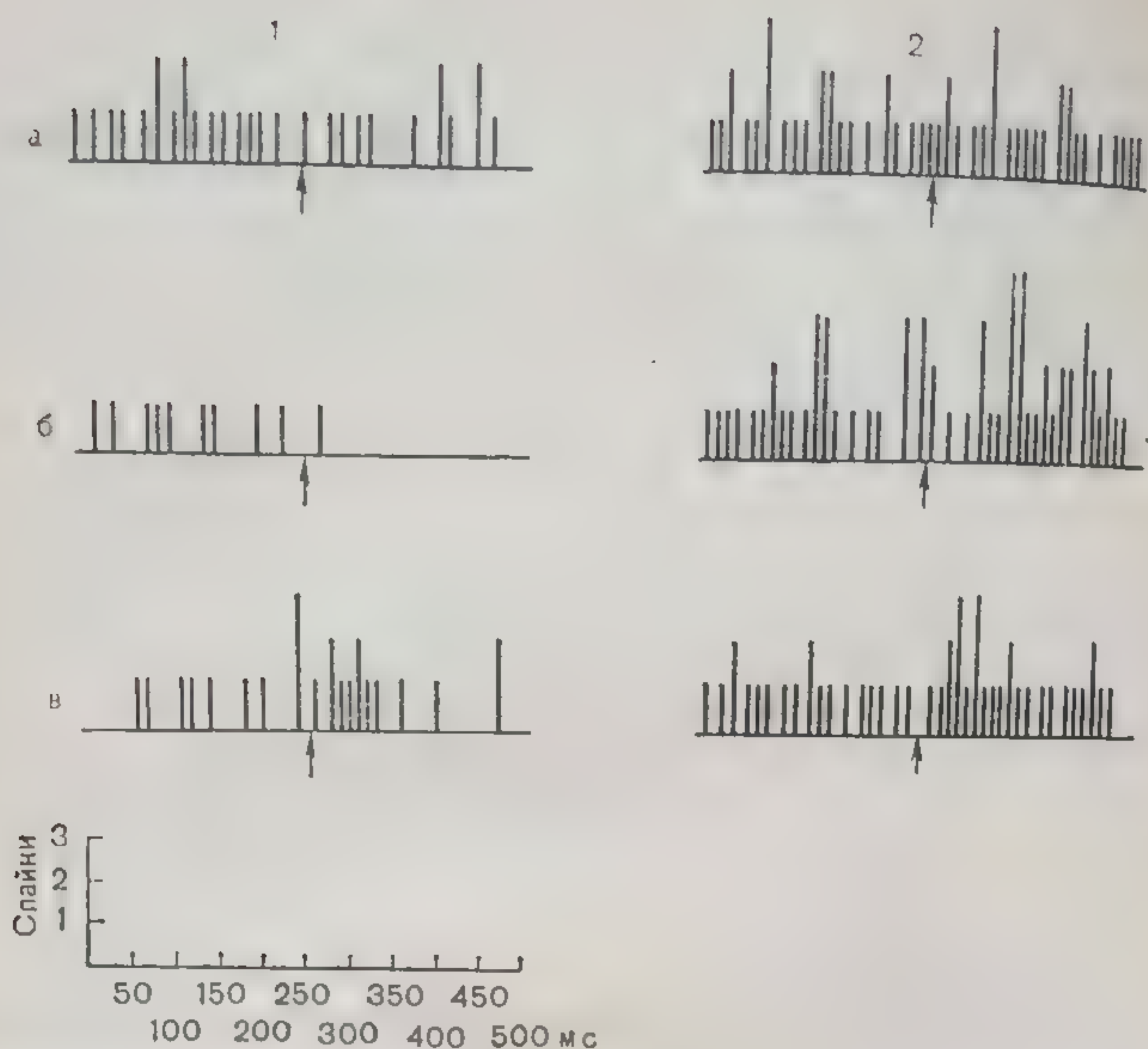


Рис. 29. Изменения активности нейрона ($n=10$) дорсомедиального гипоталамуса в ответ на ненocieптивный (а), nocieптивный (б), электрокожные и звуковой (в) раздражители до (1) и во время (2) акупунктурной анальгезии.

Стрелкой отмечен момент действия раздражителя. По оси абсцисс — время в миллисекундах. По оси ординат — количество импульсов в бине.

гипоталамуса при акупунктурной стимуляции. Это может указывать на то, что активация нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса при электроакупунктурной стимуляции осуществляется при участии эндорфинного механизма.

При микроэлектрофоретическом подведении энкефалинов к нейронам дорсомедиального отдела гипоталамуса изменения их активности не были аналогичны тем, которые проявлялись при акупунктурной стимуляции [Яснецов В. В. и др., 1981]. В то же время и эндорфины, и энкефалины вызывали такие изменения активности нейронов nocieптивных структур, аналогичные тем, которые наблюдались при электроакупунктурной стимуляции [Яснецов В. В., Правдивцев В. А., 1982]. Учитывая эти данные, можно предполагать, что акупунктурная стимуляция вызывает активацию суп-

распинальных антиноцицептивных структур через эндорфинный механизм, а блокада ноцицептивной импульсации идет и через эндорфинный, и через энкефалиновый механизм, так как первый может активировать энкефалиновые нейроны.

Обращает на себя внимание и тот факт, что у акупунктурорезистентных кроликов ни один из регистрируемых нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса не реагировал на микроэлектрофоретическое подведение эндорфина или энкефалина [Яснецов В. В. и др., 1981]. В то же время при акупунктурной стимуляции у акупунктурорезистентных кроликов только 1 из 10 исследованных нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса отвечал на нее небольшим усилением спонтанной активности в среднем на 98% (см. рис. 25, д), но при этом не наблюдалось второй (резкой) фазы усиления его активности, которая имеет место у большинства нейронов данной структуры у «акупунктурных» животных [Голанов Е. В., 1979]. По-видимому, данные изменения нейрона связаны с той активацией, которая возникает при неноцицептивном раздражении, но при этом не вовлекается эндорфинный механизм у акупунктурорезистентных животных вследствие дефицита эндогенных опиоидных пептидов, и поэтому отсутствует вторая фаза активации нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса.

Вероятно, при активации нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса, вызванной акупунктурной стимуляцией, т. е. ритмической стимуляцией, не имеющей ноцицептивного значения, может повышаться порог боли, но этого повышения недостаточно для формирования состояния анальгезии. Подключение же эндорфинового механизма приводит к резкой активации нейронов данной антиноцицептивной структуры, уже достаточной для формирования состояния анальгезии, как это наблюдается на 15—20-й минуте электроакупунктурной стимуляции или при непосредственном электрораздражении дорсомедиального отдела гипоталамуса.

Если при акупунктурной стимуляции порог боли на электрораздражение пульпы зуба увеличивался в 2 раза, то этого было недостаточно для врачебных манипуляций, а при увеличении порога боли в 3—4 раза возникало состояние анальгезии, позволяющее произ-

водить врачебное вмешательство [Andersson S. A., 1979]. По-видимому, первоначальная слабая еще активация дорсомедиального отдела гипоталамуса является пусковым механизмом усиления выделения эндорфинов, в частности в медиально-базальном отделе гипоталамуса [Брагин О. Е., 1981]. В то же время участие в этом процессе гипофизарных эндорфинов остается пока невыясненным: одни авторы наблюдали исчезновение акупунктурной анальгезии при разрушении гипофиза [Померанц Б., 1981], другие — не подтвердили этого наблюдения [T. Fu et al., 1980].

Таким образом, при акупунктурной стимуляции у акупунктурочувствительных животных возникает активация нейронов гипоталамуса, отражающая закономерности активации антиноцицептивных структур на воздействие не опасного для организма стимула. В дальнейшем эта активация «запускает» опиоидный эндорфинный механизм, возбуждающий антиноцицептивные структуры дорсомедиального отдела гипоталамуса и ЦСОВ, что сопровождается выделением опиоидных пептидов в спинномозговую жидкость и плазму крови. Активация антиноцицептивных структур головного мозга и выделение опиоидов приводят к блокаде проведения ноцицептивной импульсации, начиная уже с первой переключательной ее станции и кончая корой больших полушарий, что и вызывает состояние анальгезии.

Следует отметить, что многочасовая (6—8 ч) акупунктурная стимуляция у крыс вызывает исчезновение анальгезии, что сопровождается уменьшением опиоидных веществ в головном мозге. Введение экстрактов мозга этих животных контрольным угнетает морфиную и акупунктурную анальгезию [Ren M. F., Han J. S., 1979]. Авторы связывают это состояние с активацией мозговых энкефалиназ, регулирующих выделение эндогенных опиоидных пептидов в ответ на длительное повышение их содержания в мозге, как это имело место при хроническом применении морфина [Han J. S. et al., 1979].

При акупунктурной анальгезии, по-видимому, хотя и в меньшей степени, играет роль и другой антиноцицептивный механизм — серотонинергический. Как было отмечено выше, разрушение дорсального или большого ядер шва вызывает временный эффект исчезно-

ведения акупунктурной анальгезии [Голанов Е. В., Калужный Л. В., 1980]. По данным В. В. Яснецова (1982), введение кроликам блокатора синтеза серотонина — ПХФА — не вызывало исчезновения акупунктурной анальгезии по оценке изменения латентных периодов tail-flick-теста (см. табл. 3) и по изменениям амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры больших полушарий в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель. Однако введение этого вещества приводило к резкому сокращению последствий анальгезирующих эффектов электроакупунктурной стимуляции (см. табл. 3). Введение же этим животным 5-окситриптофана полностью восстанавливало первоначальные эффекты последствий электроакупунктурной стимуляции (см. табл. 3).

Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что серотонинергический механизм антиноцицепции также подключается при акупунктурной стимуляции. В частности, установлено, что при акупунктуре имеет место повышение содержания серотонина в ядрах шва [Tung Hsing Wen et al., 1978] и в спинномозговой жидкости [Mayer D. J. et al., 1977]. Однако известно, что возможна активация выделения серотонина при системном введении морфина уже после возникновения морфинной анальгезии [Weil-Fugassa J. et al., 1981], и опиоидный и серотонинергический механизмы антиноцицепции взаимодействуют синергическим образом. По-видимому, подключение серотонинергического механизма в механизм акупунктурной анальгезии является вторичным, обусловленным активацией опиоидного механизма эндогенной антиноцицептивной системы.

Как видно из табл. 3, некоторое значение для акупунктурной анальгезии имеет дофаминовый механизм, так как введение блокатора дофаминовых рецепторов — галоперидола — приводило не только к усилению анальгезирующих эффектов электроакупунктурной стимуляции у кроликов, что оценивалось по tail-flick-тесту, но и к пролонгированию этих эффектов. Из этого следует, что при акупунктурном воздействии опиоидный, серотонинергический механизмы, с одной стороны, и дофаминергический — с другой, находятся в противодействии. Аналогичное, но менее выражен-

ное действие оказывали холинолитики — амизил и спазмолитин, тогда как дофаминомиметик — апоморфин, а также α -адреноблокатор — фентоламин — угнетали анальгезирующие эффекты акупунктурной стимуляции, а β -адреноблокатор — пропранолол — не вызывал достоверных изменений акупунктурной анальгезии [Яснецов В. В., 1982]. По данным китайских авторов, ацетилхолин, норадреналин и дофамин уменьшали анальгезирующие эффекты акупунктурной стимуляции у крыс и кроликов [Отуга Y., 1980].

Таким образом, можно считать, что акупунктурная анальгезия опосредуется за счет активации главным образом опиоидного механизма эндогенной антиноцицептивной системы и с меньшим вовлечением серотонинергического механизма, тогда как активация адренергических механизмов противодействует анальгезирующим эффектам акупунктурной стимуляции.

Глава XII. АКУПУНКТУРОПОДОБНАЯ (ТРАНСКОЖНАЯ) АНАЛЬГЕЗИЯ

Как показали опыты, проведенные Е. В. Голановым (1979), ненотицептивное электрокожное раздражение вызывает не только физическое повышение спонтанной активности нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса, но и длительное последствие такой активации у части нейронов. Можно предположить, что ритмическая ненотицептивная стимуляция практически любых, а не только акупунктурных точек вызывает их активацию и тем самым приводит к снижению болевой чувствительности. Так, электрораздражение некоторых немередианных точек кожной поверхности крыс также вызывает умеренный анальгезирующий эффект [Toda K. et al., 1980]. Это привело авторов к заключению об отсутствии абсолютной специфичности акупунктурных точек.

В исследованиях В. К. Решетняка и Е. Е. Мейсера (1980, 1982), О. Н. Московца (1981) было установлено, что у кошек электростимуляция практически любых точек ушной раковины вызывает анальгезирующий эффект при стимуляции пульпы зуба. По данным М. А. Кузнецовой (1981), анальгезирующие эффекты наблюдаются при раздражении любых точек кожной поверхности у кроликов, но для такой стиму-

ляции необходима большая сила тока (2—5 мА), а в отдельных опытах эффект наблюдался и при силе тока 0,5—1,5 мА.

Поскольку анальгезирующие эффекты этой стимуляции наблюдались при раздражении не классических акупунктурных точек, такую стимуляцию мы называем «акупунктурной». Она, по-видимому, сходна с так называемой транскожной стимуляцией, при которой производится электрорадражение более широкой поверхности кожных покровов, чем поверхность акупунктурной точки; данная стимуляция, так же, как и указанная выше, производится при большей силе тока [Wolf S. et al., 1981].

Опыты, проведенные на кроликах, показали, что электростимуляция неакупунктурных точек кожной поверхности прямоугольными импульсами с параметрами — 20 Гц в пачке с длительностью пачки 10 с и частотой 1 Гц и силой тока 1—5 мА — через 15—20 мин вызывала достоверное увеличение латентных периодов по tail-flick-тесту в среднем с $20,2 \pm 1,8$ с до 40—60 с, т. е. до такого времени, когда выключается действие ноцицептивного раздражителя, согласно формуле Н. Akil и соавт. (1975), поскольку степень анальгезии в последнем случае составляет 100%. Эта же стимуляция вызывала снижение амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры больших полушарий (см. рис. 30) в среднем от 50 до 90% (в зависимости от точки раздражения) и уменьшение реакции учащения ритма сердечных сокращений в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель. Иначе, при данной акупунктуроподобной стимуляции возникает снижение болевой чувствительности по всем трем показателям: поведенческому, вегетативному и электрофизиологическому. Это свидетельствует об уменьшении именно перцептуального компонента ноцицепции. После же выключения данной стимуляции восстановление исходных значений латентного периода по tail-flick-тесту до $25,1 \pm 1,2$ с, а также исходных значений амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП и частоты сердечных сокращений происходит через 10—15 мин.

Таким образом, при такой акупунктуроподобной электрокожной стимуляции анальгезирующие эффекты весьма сходны с теми, которые проявляются при сти-

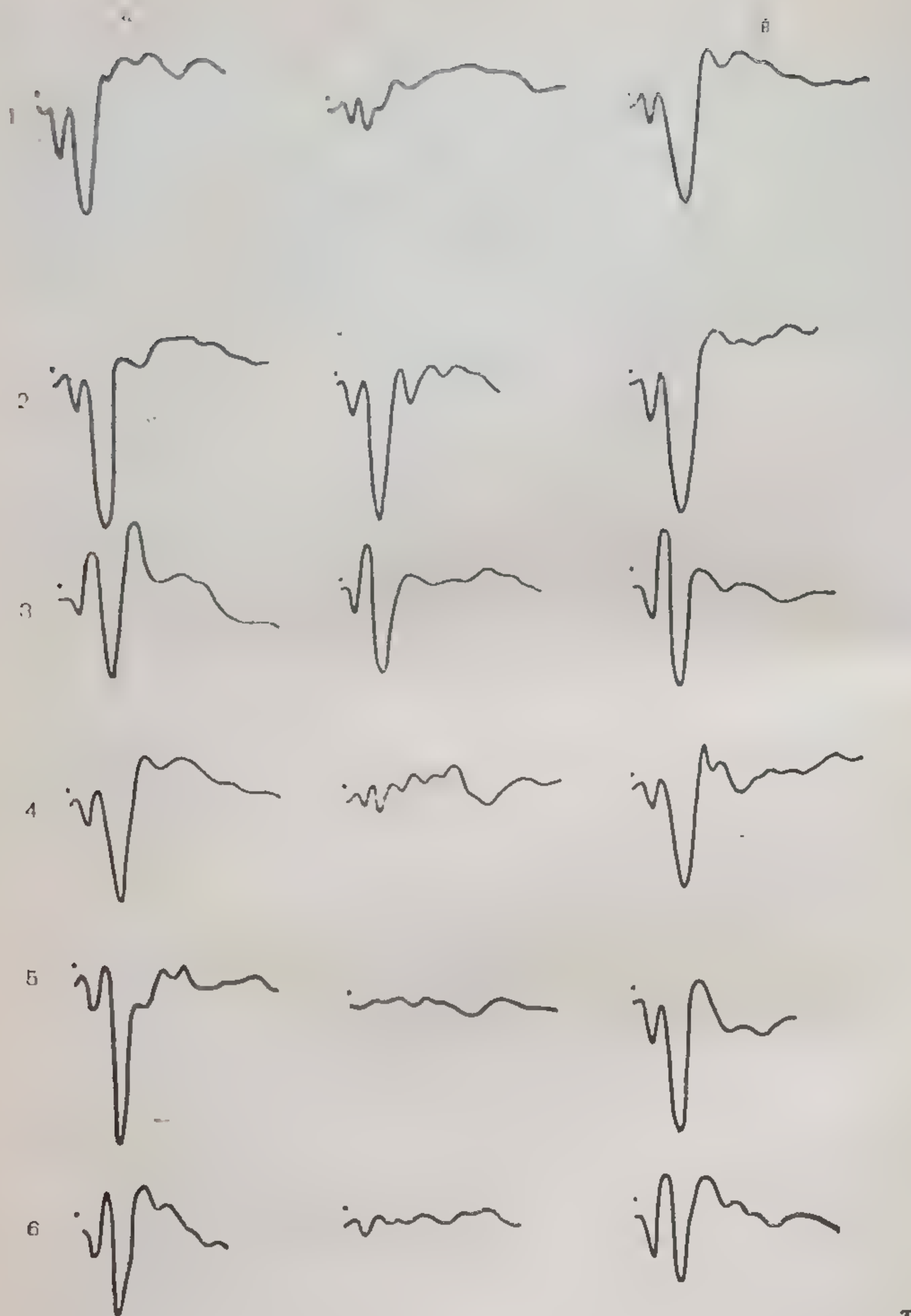


Рис. 30. Изменения ВП ($n=10$) сенсомоторной области коры кролика в ответ на ноцицептивное электрокожное раздражение до (а), через 20 мин после начала акупунктуроподобной стимуляции (б) и через 10 мин после ее отключения (в) при введении 0,1 мг/кг налоксона (2), 400 мг/кг парахлорфенилаланина (3), 5 мг/кг фентоламина (4), 1 мг/кг галоперидола (5) и 3 мг/кг аминазина (6). Калибровка: 40 мс, 100 мкВ.

муляции
дальней
фектов а
сходные,
казали о
лика и
акупункт
судить по
тесту с 6
исходным
отклонен
полушар
раздраж
опионидн
туроподо
стимуля
дуется че
цицептив

Как б
зия не бл
теза сер
М. А. Ку
препарат
снижении
 $20,2 \pm 1,8$
вует о не
роподобн
вызывал
гезии, по
менения
ное увели
 $13,5 \pm 1,4$
роподобн
снижении

Было
пунктуро
ных изме
клонения
лушарий
раздраж
турной а
ханизма
пунктуро
няя опос

муляции акупунктурных точек. Однако, как показали дальнейшие опыты, механизмы анальгезирующих эффектов акупунктуроподобной стимуляции имеют как сходные, так и отличительные закономерности. Как показали опыты М. А. Кузнецовой (1981), введение кроликам налоксона (0,1 мг/кг) вызывало исчезновение акупунктуроподобной анальгезии, о чем можно было судить по уменьшению латентного периода по tail-flick-тесту с 60 с до $24,5 \pm 0,41$ с, а также по восстановлению исходных значений амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры больших полушарий в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель (рис. 30), т. е. введение антагониста опиоидных пептидов вызывало исчезновение акупунктуроподобной анальгезии, как и при акупунктурной стимуляции. Вероятно, данный вид анальгезии опосредуется через опиоидный механизм эндогенной антиноцицептивной системы.

Как было показано выше, акупунктурная анальгезия не блокируется введением ПХФА — блокатора синтеза серотонина [Яснецов В. В., 1982]. По данным М. А. Кузнецовой, введение кроликам 400 мг/кг этого препарата за 3 сут до опыта, во-первых, приводило к снижению латентного периода по tail-flick-тесту с $20,2 \pm 1,8$ с до $13,5 \pm 1,4$ с ($p < 0,05$), что свидетельствует о некоторой гипералгезии. Во-вторых, акупунктуроподобная стимуляция, которая до введения ПХФА вызывала у этих же животных состояние 100% анальгезии, по формуле Н. Аkil и соавт. (1975), после применения данного препарата давала лишь недостоверное увеличение латентного периода по tail-flick-тесту с $13,5 \pm 1,4$ с до $18,5 \pm 0,8$ с, хотя выключение акупунктуроподобной стимуляции приводило к его достоверному снижению до $12,3 \pm 0,66$ с.

Было установлено, что после введения ПХФА акупунктуроподобная стимуляция не вызывала достоверных изменений амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры больших полушарий в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель (см. рис. 30), т. е. в отличие от акупунктурной анальгезии блокада серотонинергического механизма антиноцицепции приводит и к блокаде акупунктуроподобной анальгезии. Следовательно, последняя опосредуется как через опиоидный, так и через

серотонинергический механизмы эндогенной антиноцицептивной системы.

Аналогичные данные были получены и другими авторами [Wolf C. et al., 1980], в опытах которых при транскожной стимуляции корня хвоста у крыс силой тока, вызывающего мышечные сокращения, но без поведенческой реакции избегания данного раздражителя, также снижалась болевая чувствительность, оцениваемая по изменениям латентного периода tail-flick-теста, которая блокировалась введением налоксона и ПХФА. При этом налоксон блокировал анальгезирующие эффекты этой стимуляции как у интактных, так и у спинальных животных, а ПХФА на спинальных животных не действовал.

По-видимому, при акупунктуроподобной стимуляции опиоидный механизм функционально задействован как на спинальном, так и на супраспинальном уровнях, а серотонинергический — только на супраспинальном.

Можно предполагать, что серотонинергический механизм антиноцицепции при акупунктуроподобной стимуляции играет тем большую роль, чем больше интенсивность электрокожной стимуляции. Так, было установлено, что при низкой частоте анальгезирующий эффект стимуляции акупунктурных точек блокируется налоксоном, а при высокой — ПХФА [Cheng R., Romeganz B., 1979]. В опытах китайских авторов, которые применяли на кроликах электростимуляцию акупунктурных точек с силой тока 7,5—8 мА, внутрижелудочковое введение налоксона и налоксозона блокировало ее анальгезирующие эффекты [Zhou G. Z. et al., 1980], а ПХФА оказывал в 3 раза больший угнетающий эффект, чем налоксон [Zhang An-Zhong, 1980], тогда как введение серотонина или триптофана усиливало анальгезию [Omura Y., 1980].

Электростимуляция акупунктурных точек у людей большой силой тока, вызывающая неприятные ощущения, но не боль, приводила как к уменьшению болевых ощущений, так и к повышению уровня связанного серотонина [Мао W. et al., 1980]. Наконец, следует отметить, что в опытах Н. McLennan и соавт. (1977) эффект акупунктурного обезболивания при стимуляции акупунктурных точек у кроликов силой тока 1—2 мА исчезал при введении ПХФА, но сохранялся при вве-

дени
(1980
люде
выми
киро
Т
акуп
серот
рую
к мор
ла т
анал
у ко
[Zha
ное д
низо
же на
ма пр
виях
В
аналь
на мо
акупу
метит
фента
нако
фин,
ция не
няемь
опиои
шей с
муля
опыты
соавт.
турной
антино
роли в
Вы
стимул
тап С
1979],
β-эндо
lar G.
1980].

дении налоксона. В опытах же С. R. Шарпан и соавт. (1980) при электростимуляции акупунктурных точек у людей силой тока 11—18 мА, т. е. граничащей с болевыми ощущениями, возникающая анальгезия не блокировалась налоксоном.

Таким образом, по мере нарастания интенсивности акупунктурной, или акупунктуроподобной, стимуляции, серотонинергический механизм приобретает доминирующее значение. Примечательно, что при привыкании к морфину у кроликов акупунктурная стимуляция (сила тока 7,5—8 мА) все равно вызывает состояние анальгезии, а введение ПХФА ее блокирует, тогда как у контрольных животных анальгезия сохраняется [Zhang An-Zhong, 1980]. Это указывает на параллельное действие опиоидного и серотонинергического механизмов при данной интенсивности воздействия, а также на доминирование серотонинергического механизма при недейственности опиоидного механизма в условиях толерантности к морфину.

В опытах М. А. Кузнецовой акупунктуроподобная анальгезия возникала и у животных, не реагирующих на морфин, т. е. у животных, у которых не возникала акупунктурная анальгезия. В то же время следует отметить, что эти животные реагировали на введение фентанила — более сильного опиумного препарата. Однако у кроликов, которые не реагировали ни на морфин, ни на фентанил, акупунктуроподобная стимуляция не вызывала анальгезии. По-видимому, при применяемых параметрах акупунктуроподобной стимуляции опиоидный механизм принимает участие, но в меньшей степени, чем при анальгезирующих эффектах стимуляции акупунктурных точек. Наконец, как показали опыты Н. McLennan и соавт. (1977) и С. R. Шарпан и соавт. (1980), при определенных параметрах акупунктурной стимуляции опиоидный механизм эндогенной антиноцицептивной системы не играет существенной роли в формировании возникающей анальгезии.

Выявлено, что анальгезия, вызванная транскожной стимуляцией, также блокируется налоксоном [Charman C. R., Benedetti C., 1977; Sjolund B., Eriksson M., 1979], при этом наблюдается увеличение содержания β-эндорфина в спинномозговой жидкости у людей [Salar G. et al., 1981] и уровня серотонина [Mao W. et al., 1980].

Необходимо отметить, что введение различных фармакологических веществ вызывает весьма сходные изменения анальгезирующих эффектов как акупунктурной, так и акупунктуроподобной стимуляции. Это подтверждают описанные выше опыты В. В. Яснецова (1982) и V. Omura (1980).

В опытах же М. А. Кузнецовой введение кроликам фентоламина, галоперидола или амиазиона не изменяло амплитуду вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель при анальгезии, вызванной акупунктуроподобной стимуляцией (см. рис. 30), что свидетельствует об отсутствии ослабления антиноцицептивного эффекта.

Автор показала, что анальгезирующие эффекты акупунктуроподобной стимуляции, определяемые по изменениям амплитуды вторичного позитивного отклонения ВП коры больших полушарий сенсомоторной области, в ответ на ноцицептивный электрокожный стимул исчезали при разрушении дорсального ядра шва или при двустороннем разрушении дорсомедиальных ядер гипоталамуса (рис. 31), но сохранялись при двустороннем разрушении вентромедиальных его ядер (см. рис. 34).

Характерно, что и по данным Н. McLennan и соавт. (1977), разрушение ядер шва также приводило к исчезновению анальгезирующих эффектов акупунктурной стимуляции силой тока 1—2 мА. Такое же действие оказывало разрушение ядер шва и введение ПХФА на анальгезирующие эффекты электростимуляции верхней и нижней губы у крыс, тогда как электро-раздражение данного ядра и внутрижелудочковое введение серотонина их усиливало [Yu Guangdi, 1980]. По-видимому, анальгезирующие эффекты акупунктуроподобной стимуляции опосредуются как через активацию дорсомедиальных отделов гипоталамуса, так и через активацию ядер шва, т. е. через активацию опиоидного и серотонинергического механизмов эндогенной антиноцицептивной системы.

Можно предположить, что активация дорсомедиальных ядер гипоталамуса и ядер шва при акупунктуроподобной стимуляции основана на механизме активации эндогенной антиноцицептивной системы в ответ на сенсорные раздражители, т. е. те, которые квалифи-



Al
8 7 6 5

Рис. 31
лика в
а — до;
ния, до
ядер ги
муляции
схема ср

цирую
приме
вает то
структ
витель
в осно
пункту
также
сти, пр
честве
Показ
звуков
нейрон
ланов
вызван
крыс в
ба [На

8 Заказ Л

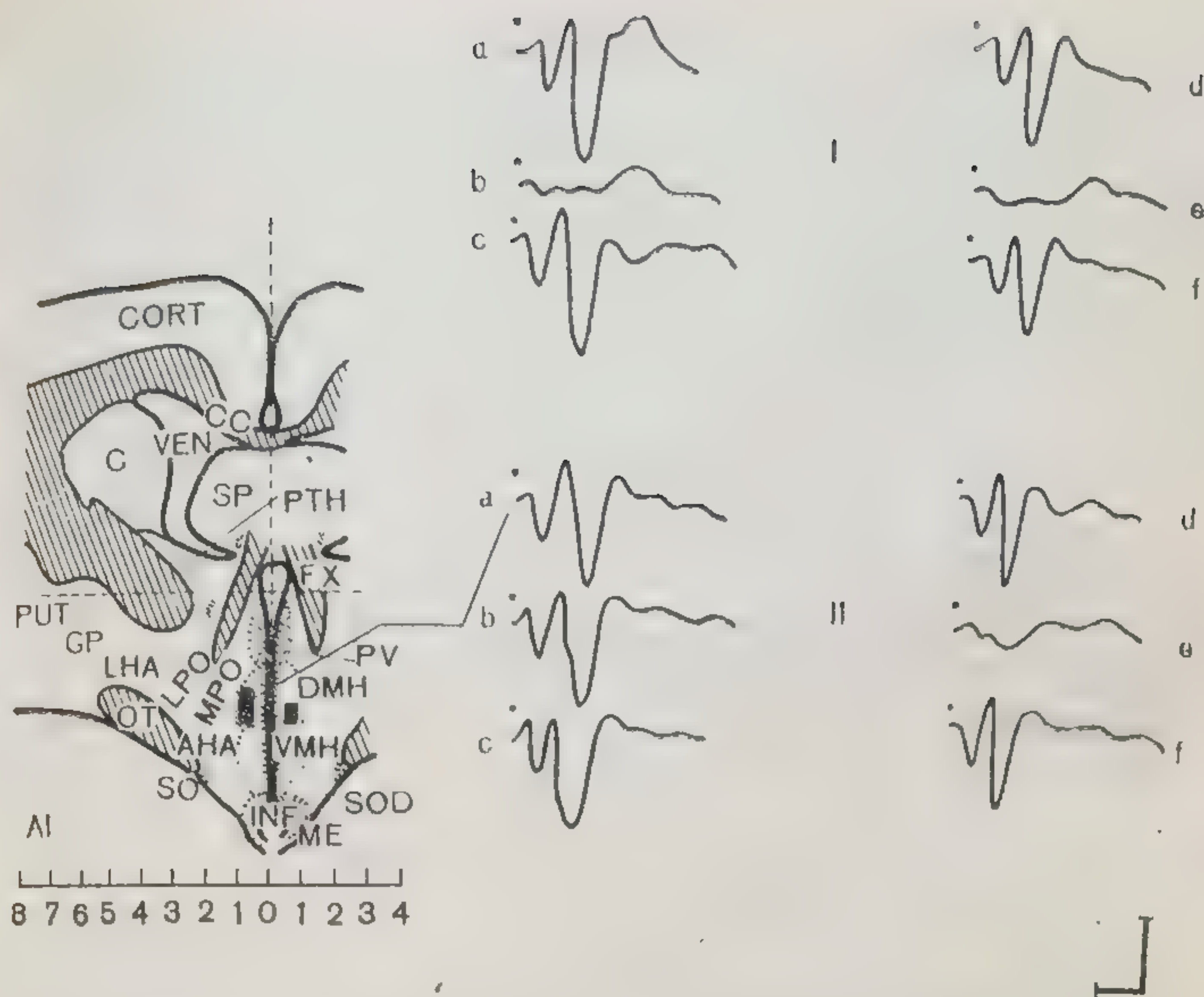


Рис. 31. Изменения ВП ($n=10$) сенсомоторной области коры кролика в ответ на ноцицептивное электрокожное раздражение.

а — до; б — при акупунктуроподобной стимуляции; с — после ее отключения, до (I) и после (II) двустороннего разрушения дорсомедиальных ядер гипоталамуса; d — до; e — при конкурирующей ноцицептивной стимуляции; f — после ее отключения. Калибровка 50 мс, 150 мкВ. Слева схема среза мозга (по Sawyer, 1954).

цируются как не опасные для организма. Ритмическое применение таких раздражителей, по-видимому, вызывает тоническую активацию данных антиноцицептивных структур, что и приводит к снижению болевой чувствительности. Вероятно, аналогичный механизм лежит в основе анальгезирующих эффектов не только акупунктуроподобной, но и транскожной стимуляции, а также вибрационного воздействия, которое, в частности, применялось М. И. Аствацатуровым (1939) в качестве средства, снижающего болевые ощущения. Показано также, что и другие сенсорные, в частности звуковые, стимулы, приводят не только к активации нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса [Голанов Е. В., Калюжный Л. В., 1981], но и к угнетению вызванных ответов в тригеминальном комплексе ядер крыс в ответ на ноцицептивную стимуляцию пульпы зуба [Наумова Т. С. и др., 1980].

Аналогичные результаты, т. е. анальгезирующие эффекты, наблюдаются не только при воздействии сенсорных раздражителей, но и при стимуляции непосредственно сенсорных нервов или их проводников. Так, было установлено, что слабая электростимуляция A_α - и A_β -волокон сенсорных веточек локтевого нерва вызывала торможение спонтанной и вызванной активности нейронов парафасцикулярного комплекса ядер таламуса в ответ на ноцицептивный раздражитель [Chang Hsiang Tung, 1974]. Электростимуляция задних столбов спинного мозга, т. е. основных лемнисковых сенсорных путей, также приводила к снижению болевых ощущений у людей [Shealy C. N. et al., 1970; Blair R. et al., 1975]. Характерно, что и активность нейронов заднего рога спинного мозга в ответ на ноцицептивный температурный раздражитель может быть частично или полностью подавлена электрическим раздражением A_β -волокон кожных нервов или электрорадражением задних столбов, причем это угнетение нейронной активности сразу же исчезает после прекращения стимуляции сенсорных нервов или их проводников, но при длительной стимуляции оно более продолжительно [Zimmerman M., 1979].

Таким образом, при стимуляции сенсорных систем активируются антиноцицептивные механизмы мозга, отражающие информацию о неопасном значении сенсорного стимула. Длительная их стимуляция — акупунктурная, акупунктуроподобная, транскожная, вибрационная, звуковая или непосредственно электрическая стимуляция сенсорных проводников — приводит к тонической активации нейронов антиноцицептивных структур мозга, в частности дорсомедиального отдела гипоталамуса, ЦСОВ и ядер шва, т. е. опиоидного и серотонинергического механизмов антиноцицепции, что и вызывает снижение болевой чувствительности.

Глава XIII. АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ КОНКУРИРУЮЩЕЙ НОЦИЦЕПТИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Известно, что до открытия наркоза в медицине нередко употреблялись конкурирующие болевые раздражения для снижения болевых ощущений при различных оперативных вмешательствах [Кассиль Г. Н., 1975], которые и до настоящего времени применяются в на-

родно
zack
ная с
людей
в сре
време
В с
выше
тестир
рующе
А. П.
(30 с)
собак
роите
показа
ной ст
и данн
пункту
1980].
Ка
денные
довани
погруж
конкур
дались
моторн
давлен
мозга
кожны
чезали
тельств
на данн
В с
М. А. К
1981],
муляци
тока бо
пульсы
ном пр
реакции
ных, ув
17,1 ± 1,
мени де
теля [А
8*

родной медицине некоторых туземных племен [Melzack R., 1973]. Аналогичный эффект дает электрокожная стимуляция, вызывающая болевые ощущения у людей, что приводит к облегчению хронических болей в среднем на 60—70% в течение продолжительного времени [Melzack R., 1975].

В опытах на животных также было установлено повышение порога ноцицептивных реакций в ответ на тестируемый болевой стимул при применении конкурирующего ноцицептивного раздражения. Так, еще А. П. Верещагин (1960) показал, что кратковременное (30 с), но сильное болевое раздражение, вызывало у собак повышение порогов реакции на безусловный оборонительный стимул. В опытах китайских авторов был показан анальгезирующий эффект электроакупунктурной стимуляции силой тока 12,5—15 мА у кроликов, и данную анальгезию авторы обозначают не как «акупунктурную», а как «стрессовую» [Zhang An-Zhong, 1980].

Как показали опыты А. Домингеза (1968), проведенные в лаборатории П. К. Анохина, а также исследования К. М. Каграманова (1977), у кроликов при погружении лап в горячую воду, выполняющую роль конкурирующего ноцицептивного раздражения, наблюдались не только ЭЭГ-реакция десинхронизации сенсомоторной области коры больших полушарий, но и подавление ВП одноименной области коры головного мозга в ответ на тестируемый ноцицептивный электрокожный стимул. Кроме того, в ответ на этот стимул исчезали изменения вегетативных реакций, что свидетельствует об отсутствии ноцицептивного возбуждения на данный раздражитель.

В опытах, проведенных в нашей лаборатории М. А. Кузнецовой [Калюжный Л. В., Кузнецова М. А., 1981], было установлено, что у кроликов электростимуляция любых точек кожной поверхности тела силой тока более 10 мА (прямоугольные монополярные импульсы 20 Гц, пачками 1 Гц), которая при изолированном применении вызывала отчетливую поведенческую реакцию бегства у свободно передвигающихся животных, увеличивает латентный период tail-flick-теста с $17,1 \pm 1,6$ с до 60 с, т. е. до предельно допустимого времени действия ноцицептивного термального раздражителя [Akil H., et al., 1975], что определяется как состо-

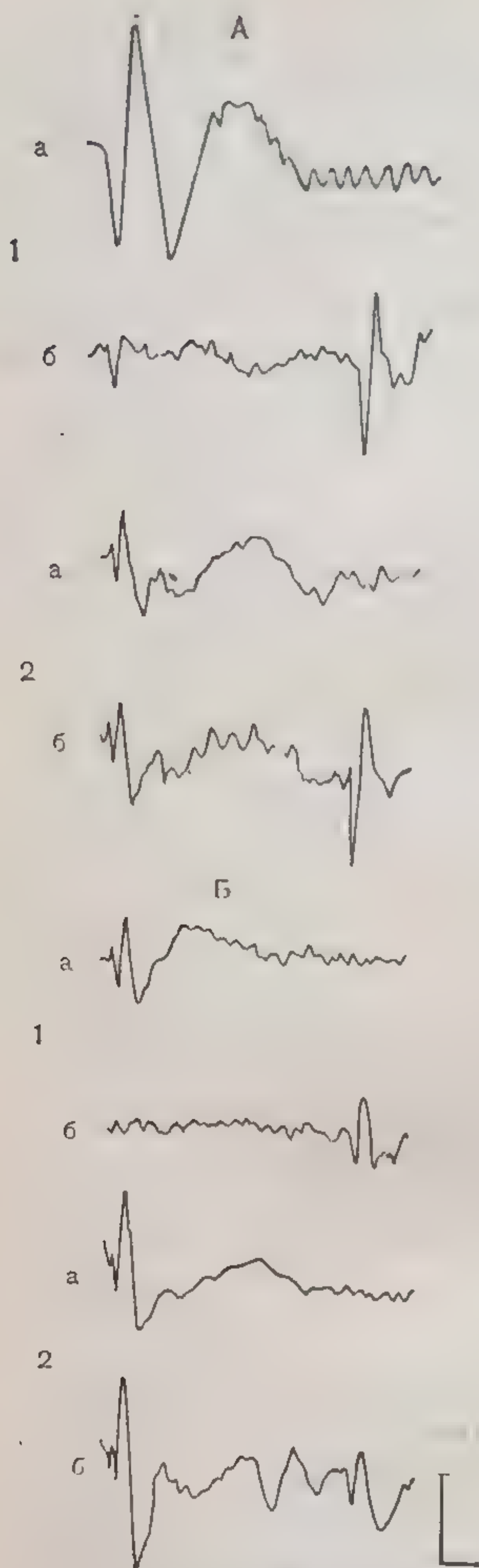


Рис 32. Изменения ВП ($n=10$) сенсомоторной (А) и зрительной (Б) областей коры кролика в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель (1) и на вспышку света (2) до (а) и во время (б) конкурирующей ноцицептивной стимуляции. Калибровка: 100 мс, 100 мкВ.

яние 100% анальгезии. В отличие от акупунктурной и акупунктуроподобной стимуляции данные изменения латентного периода tail-flick-теста проявлялись уже через 1—2 мин после включения конкурирующего ноцицептивного электрокожного раздражения и сразу после 5—10-минутной стимуляции восстанавливались до $37,8 \pm 6,1$ с, а через 5—10 мин после выключения данной стимуляции до исходного уровня.

При исследовании ВП было установлено, что конкурирующая ноцицептивная электрокожная стимуляция указанных выше параметров приводит к исчезновению вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной и зрительной области коры больших полушарий в ответ на тестируемый ноцицептивный электрокожный стимул или даже на ноцицептивный раздражитель непосредственно седалищного нерва у обездвиженных миорелаксантами животных. При этом сохраняется ВП в сенсомоторной и зрительной областях коры в ответ на световую вспышку (рис. 32), что свидетельствует о специфичности угнетения проведения именно ноцицептивной импульсации и со-

хране
ВП ко
ски ср
тивного
ных зн
чения.

Хар
являетс
конкур
от его
темпера
вышени
личение
не отве
стимул
жительн
времени
раздраж

Было
раздраж
через ре
ло удли
течение
ление ко
приводи
[Akil H.
торов, п
тивного
го перио
plate-тес
тельные
et al., 197

Таким
стимуля
ности на
что опред
ческих ре
ный комп

Как п
мы аналь
ноцицепт
мов акуп
зни. Так,
лишь част

хранении проведения сенсорной. Данные изменения ВП коры больших полушарий наблюдались практически сразу после включения конкурирующего ноцицептивного раздражения и восстанавливались до исходных значений амплитуд через 2—5 мин после его включения.

Характерным признаком данного вида анальгезии является то, что выраженность тормозного эффекта конкурирующего ноцицептивного раздражения зависит от его силы. Так, при конкуренции электрокожного и температурного ноцицептивных раздражений при повышении температуры наблюдалось постепенное увеличение числа нейронов заднего рога спинного мозга, не отвечающих реакцией активации на электрокожный стимул [Chitour D. et al., 1981]. Кроме того, и продолжительность анальгезирующих эффектов зависела от времени действия конкурирующего ноцицептивного раздражения.

Было установлено, что применение ноцицептивного раздражения в виде ударов тока по лапам животного через решетку пола камеры в течение 60 мин, вызывало удлинение латентного периода по tail-flick-тесту в течение 2 ч после отключения его, тогда как предъявление конкурирующего раздражения в течение 30 мин приводило к более короткому периоду гипоалгезии [Akil H. et al., 1976]. Как показали опыты других авторов, применение такого конкурирующего ноцицептивного раздражения вызывало увеличение латентного периода не только по tail-flick-тесту, но и по hot plate-тесту, и при этом другие сенсорные или двигательные реакции животных не изменялись [Hayes R. L. et al., 1979].

Таким образом, конкурирующая ноцицептивная стимуляция вызывает снижение болевой чувствительности на тестируемый ноцицептивный раздражитель, что определяется как по изменениям ответных поведенческих реакций, так и ВП, отражающего перцептуальный компонент болевой реакции.

Как показали дальнейшие эксперименты, механизмы анальгезирующих эффектов такой конкурирующей ноцицептивной импульсации отличаются от механизмов акупунктурной и акупунктуроподобной анальгезии. Так, было установлено, что введение палоксона лишь частично ослабляет анальгезирующий эффект по-

ноцицептивного раздражения лап у крыс, который проявляется лишь сразу после отключения конкурирующего раздражения [Akil H. et al., 1976] и не проявляется в более поздний период гипоалгезии. Более того введение налтрексона даже усиливало анальгезирующие эффекты конкурирующей ноцицептивной стимуляции [Amir S., Amit Z., 1978, 1979].

Как показали опыты М. А. Кузнецовой, введение кроликам налоксона (0,1 мг/кг) не вызывало изменения угнетения сенсомоторной области коры больших полушарий в ответ на тестируемый ноцицептивный раздражитель при конкурирующей ноцицептивной стимуляции (рис. 33). Введение налоксона не изменяло также увеличения латентного периода по tail-flick-тесту во время действия конкурирующей ноцицептивной стимуляции, однако после ее отключения в течение первых 10 мин оно приводило к достоверному уменьшению его величины с $37,3 \pm 6,1$ с до $20,5 \pm 2,0$ с, т. е. практически сразу до исходных.

В опытах китайских авторов также было установлено, что введение налоксона кроликам не влияло или оказывало лишь слабый угнетающий эффект на анальгезирующее действие ноцицептивной электростимуляции акупунктурных точек [Omiga Y., 1980]. По-видимому, опиоидный механизм эндогенной антиноцицептивной системы принимает участие (но не играет главенствующей роли) в механизмах анальгезирующих эффектов конкурирующей ноцицептивной стимуляции.

Характерно, что и удаление гипофиза, где, как указано выше, могут вырабатываться эндорфины, не приводит к исчезновению анальгезирующих эффектов конкурирующей ноцицептивной стимуляции [Vidal C. et al., 1981]. В тех опытах, в которых наблюдалось такое исчезновение [Guillemin R. et al., 1977; Millan M. J. et al., 1980], вероятно, имело место одновременное разрушение гипоталамуса [Vidal C. et al., 1981]. Таким образом, можно предполагать, что анальгезирующие эффекты конкурирующей ноцицептивной стимуляции опосредуются не через опиоидный механизм эндогенной антиноцицептивной системы.

Как показали опыты М. А. Кузнецовой, введение кроликам за 3 сут до опытов ПХФА (400 мг/кг) также не вызывало изменения анальгезирующих эффектов конкурирующей ноцицептивной стимуляции, опреде-

Рис. 33. Изменение
лика в ответ на
(а), во время (б)
муляции (1), пр
рахлорфенилала
периода (5) и 3

ляемых по уг
ры больших п
рокожный но
и по латентно

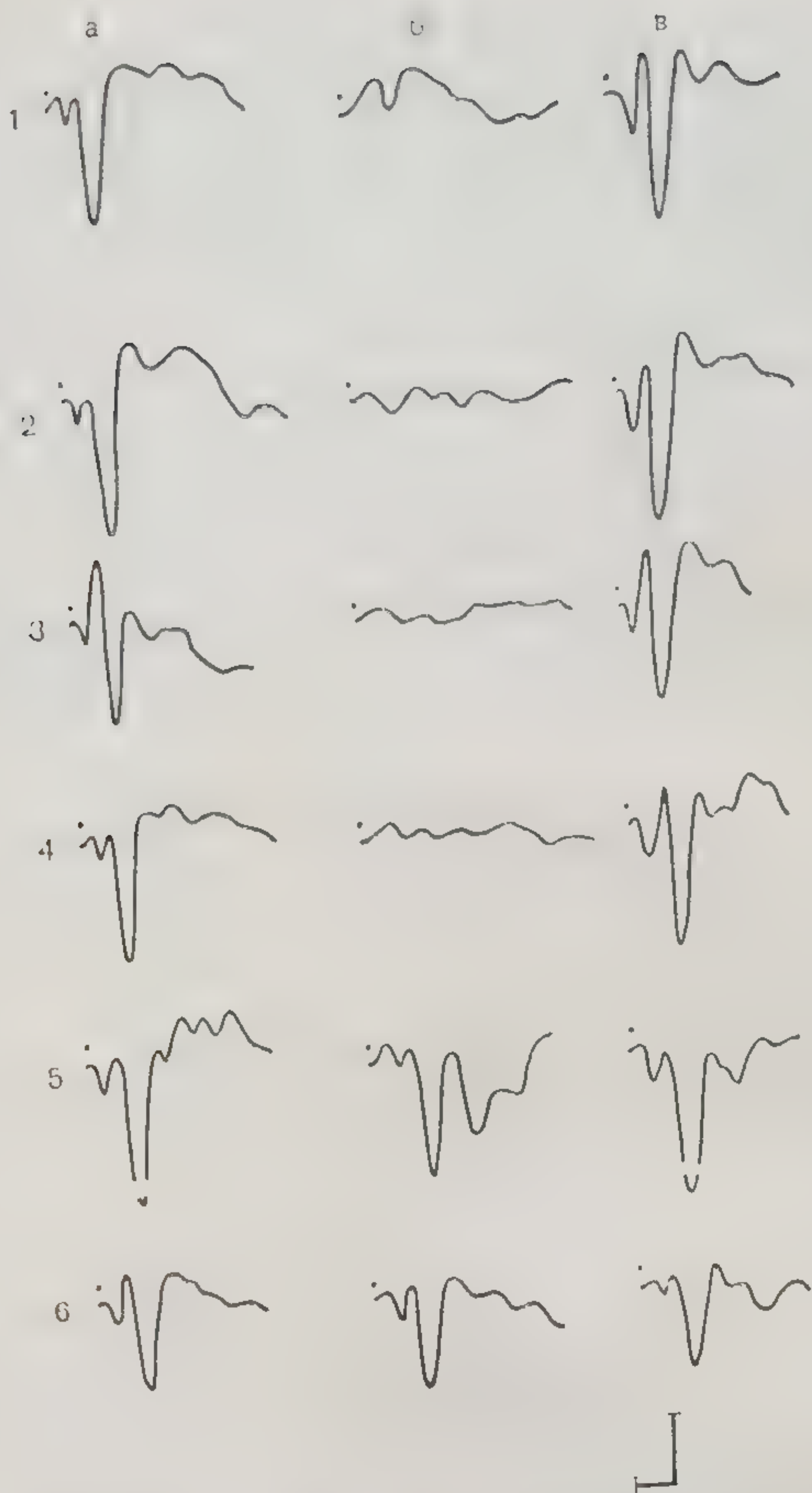


Рис. 33. Изменения ВП ($n=10$) сенсомоторной области коры кролика в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель до (а), во время (б) и после (в) конкурирующей ноцицептивной стимуляции (1), при введении 0,1 мг/кг налоксона (2), 400 мг/кг паргалина (3), 1 мг/кг галоперфенилаланина (4), 5 мг/кг фентоламина (5) и 3 мг/кг аминазина (6). Калибровка: 40 мс, 100 мкВ.

ляемых по угнетению ВП сенсомоторной области коры больших полушарий в ответ на тестируемый электрокожный ноцицептивный раздражитель (см. рис. 33) и по латентному периоду tail-flick-теста, который со-

хранялся на величинах максимального значения — 60 с. В опытах китайских авторов введение кроликам ПХФА, вызывающего сильный угнетающий эффект на акупунктуроподобную анальгезию, не приводило или оказывало слабое тормозящее влияние на анальгезирующие эффекты ноцицептивной стимуляции [Оттига Y., 1980]. Все эти данные свидетельствуют о том, что серотонинергический механизм эндогенной антиноцицептивной системы также не играет главенствующей роли в механизмах анальгезирующих эффектов конкурирующей ноцицептивной стимуляции.

По данным М. А. Кузнецовой (1981), анальгезирующий эффект конкурирующей ноцицептивной стимуляции угнетался при введении адренолитиков. Так, при введении амназина (5 мг/кг) или галоперидола (1 мг/кг), но не фентоламина (5 мг/кг) наблюдалось четкое восстановление вторичного позитивного отклонения ВП сенсомоторной области коры больших полушарий у кроликов при одновременной конкурирующей ноцицептивной электрокожной стимуляции (см. рис. 33). Введение галоперидола вызывало достоверное уменьшение латентного периода по tail-flick-тесту с 60 с до $46,4 \pm 5,9$ с при одновременном применении конкурирующей ноцицептивной электрокожной стимуляции. Следовательно, данный вид анальгезии опосредуется через активацию адренергического механизма.

Адренергический механизм антиноцицепции, как было показано выше, является главенствующим при стимуляции отрицательных эмоциогенных точек гипоталамуса и ретикулярной формации среднего мозга, поэтому можно предполагать, что и механизм анальгезирующих эффектов конкурирующей ноцицептивной стимуляции также связан с активацией данных образований головного мозга.

Как показали опыты М. Домингеса (1968), эффект подавления ВП сенсомоторной области коры больших полушарий у кроликов в ответ на электрокожный ноцицептивный раздражитель, вызванный конкурирующим ноцицептивным термальным раздражением (опускание лап животного в горячую воду), исчезал при разрушении паравентрикулярных структур гипоталамуса и сохранялся при разрушении его передних, латеральных и дорсальных отделов. По данным М. А. Кузнецовой (1981), эффект подавления ВП сен-

сомото
ликов
кожны
рующе
исчеза
ных я
двусто
(см. ри
Ана
цептив
показа
ры сох
совпада
чавших
лап у к
et al., 19
Эти
рующие
стимуля
отрицат
или ство
Таки
ной кони
кает акт
га, форм
ренергич
тестируе
водит к с
в момен
раздраж
вое состо
Естес
тивирова
дражител
щих состо
кие возде
ние в хол
состояние
каких-либ
[Мауег D
данные ан
1978, 1979
В опы
зию у крь

сомоторной области коры больших полушарий у кроликов в ответ на тестируемый ноцицептивный электрокожный раздражитель при одновременной конкурирующей ноцицептивной электрокожной стимуляции исчезал при двустороннем разрушении вентромедиальных ядер гипоталамуса (рис. 34) и сохраняется при двустороннем разрушении его дорсомедиальных ядер (см. рис. 31).

Анальгезирующие эффекты конкурирующей ноцицептивной стимуляции в опытах М. А. Кузнецовой по показателям изменения ВП сенсомоторной области коры сохранялись и после разрушения ядер, шва, что совпадает с результатами опытов других авторов, изучавших анальгезию, вызванную электрораздражением лап у крыс через решетку пола камеры [Lewis J. W. et al., 1982].

Эти данные свидетельствуют о том, что анальгезирующие эффекты конкурирующей ноцицептивной стимуляции могут опосредоваться через активацию отрицательных эмоциогенных точек гипоталамуса или ствола мозга.

Таким образом, можно предположить, что при сильной конкурирующей ноцицептивной стимуляции возникает активация отрицательных эмоциогенных зон мозга, формируется состояние стресса, которое через адренергический механизм блокирует проведение тестируемой ноцицептивной импульсации. Это и приводит к снижению болевой чувствительности не только в момент действия конкурирующего ноцицептивного раздражения, но и в последствии, так как стрессовое состояние еще некоторое время сохраняется.

Естественно, что данный механизм может быть активирован не только при действии ноцицептивных раздражителей, но и при других воздействиях, вызывающих состояние стресса. Так, было установлено, что такие воздействия, как вращение на центрифуге, плавание в холодной воде и т. д., также вызывают у крыс состояние гипоалгезии [Hayes R. L. et al., 1978] без каких-либо сенсорных или двигательных нарушений [Mayer D. J., 1979] и введение налоксона не изменяет данные анальгезирующие эффекты [Hayes R. L. et al., 1978, 1979].

В опытах В. Jakoubek (1983) стрессовую анальгезию у крыс, вызванную ситуационными факторами и

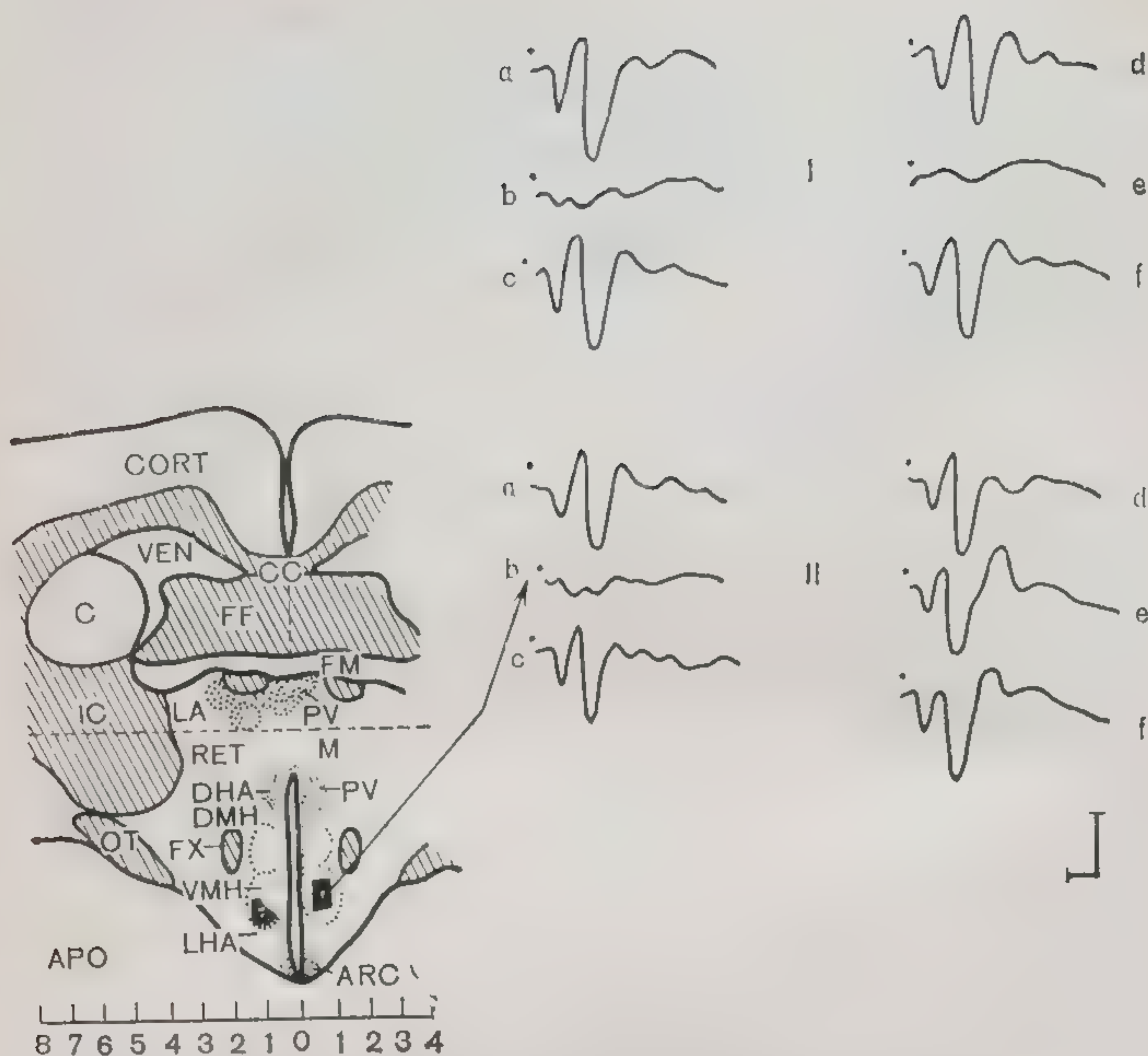


Рис. 34. Изменения ВП ($n=10$) сенсомоторной области коры кролика в ответ на ноцицептивный электрокожный раздражитель.

а — до; б — при акупунктуроподобной стимуляции; с — после ее отключения; д — до; е — при конкурирующей ноцицептивной стимуляции; ф — после ее отключения до (I) и после (II) разрушения вентромедиальных ядер гипоталамуса. Калибровка 20 мс, 150 мкВ. Слева схема разреза мозга (по Sawyer, 1954).

оцениваемую по tail-flick-тесту блокировал аминазин. Резерпин и α -адреноблокатор — феноксибензамин —, но не β -адреноблокатор — пропранолол — уменьшали стрессовую анальгезию у крыс, тогда как метилсергид, ПХФА и налоксон на нее не влияли [Lewis J. W. et al., 1982].

При стрессовых воздействиях, как и при ноцицептивных раздражениях, также имеет место активация нейронов медиального и заднего отделов гипоталамуса [Филаретов А. А. и др., 1980]. Стрессовая анальгезия отсутствует у спинальных животных, но сохраняется при перерезке дорсолатерального канатика спинного мозга, через который проходят нисходящие тормозные пути опиоидного и серотонинергического механизмов

эндогенной антиноцицептивной системы [Hayes R. L. et al., 1978; Mayer D. J., 1979].

По-видимому, анальгезия, вызванная конкурирующим ноцицептивным раздражением и стрессовым воздействием, имеет аналогичный механизм, заключающийся в активации адренергических структур отрицательных эмоциогенных зон ствола мозга, в частности гипоталамуса, что и приводит к блокаде ноцицептивной импульсации уже на уровне первой переключающей ее станции.

В заключение следует отметить, что в настоящее время признается существование двух видов стрессовой анальгезии — налоксоночувствительной и налоксонечувствительной. Первая возникает при длительных перемежающихся проявлениях ноцицептивных раздражителей, вторая — при предъявлении острых ноцицептивных и стрессовых раздражителей [Lewis J. W. et al., 1982]. Можно, однако, считать, что при первом и втором видах стрессовой анальгезии имеется один и тот же механизм, но опиоидный компонент в них представлен в разной степени. Последний более сильно выражен при длительных ноцицептивных раздражениях, вследствие активации эндогенной опиоидной системы, выступающий в качестве «ограничителя» уровня возбуждения функционирующей в данный момент афферентной системы, но при этом активируется и адренергический стрессовый механизм возбуждения. При острых же ноцицептивных и стрессовых воздействиях, по-видимому, преимущественное значение имеет адренергический механизм антиноцепции, но при этом участвует и опиоидный механизм, так как налоксон укорачивает анальгезирующий эффект их последствия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, болевое возбуждение, если его рассматривать в нормальном, здоровом организме, имеет прежде всего сигнальное значение, предупреждающее о нарушении двух жизненно важных констант организма: целостности защитных покровных оболочек, обеспечивающих постоянство внутренней среды, и определенного уровня окислительных процессов тканей, обеспечивающих их нормальную жизнедеятельность. Кроме того, болевая реакция является системной интегративной реакцией ЦНС, что обеспечивает формирование целого ряда поведенческих, соматических, эмоциональных, вегетативных и других реакций, направленных не только на устранение вредоносного фактора, но и на восстановление указанных выше жизненно важных констант организма. Поэтому у людей с врожденным отсутствием чувства боли наблюдается вялое течение заживления ран. Следовательно, ощущение боли является перцептуальным компонентом отрицательной биологической потребности, формирующей мотивацию избавления от этого ощущения, входящей в состав функциональной системы, контролирующей нормальную жизнедеятельность органов и тканей организма.

Защитное свойство боли как сигнала опасности может проявляться только тогда, когда она возникает в ответ на действие именно вредоносного раздражителя. Ее отсутствие в ответ на таковые при гипоалгезии или, наоборот, ее возникновение при гипералгезии как реакции на неопасные стимулы никак не способствовали бы выживаемости организма во внешней среде. По-видимому, именно поэтому в эволюции был выработан и генетически закреплен определенный биологически целесообразный порог болевой чувствительности, обеспечивающий возникновение болевого ощущения в ответ только на вредоносные раздражители. Следова-

тельно, порог боли также является своего рода жизненно важной константой организма и должен поддерживаться постоянно на определенном функциональном генетически заданном уровне.

Как показали исследования последних лет, в организме существует не только болевая (ноцицептивная), но также эндогенная антиноцицептивная морфофункциональная система, поддерживающая и регулирующая порог болевой чувствительности на необходимом функциональном уровне. Данная система имеет сложное строение и гетерогенна по своим механизмам. В настоящее время наиболее изучены три ее механизма: опиоидный, серотонинергический и адренергический, каждый из которых имеет свои морфологические и физиологические особенности. Помимо этих, существуют и другие механизмы регуляции, связанные с пептидами (соматостатин, нейротензин и др.) или с другими эндогенными веществами, которые еще недостаточно изучены.

Показано, что порог боли коррелирует с интегративным возбуждением, идущим по A_{Δ} - и С-волокам, что связано с возбуждением не только механо-, но и хемоноцицепторов. В свою очередь порог возбуждения хемоноцицепторов зависит от воздействующих на них химических веществ, постоянно присутствующих в организме, в частности в плазме крови и спинномозговой жидкости. К ним относятся, с одной стороны, аллогенные вещества типа простагландинов, кининов, гистамина, субстанции Р и др., повышающие чувствительность хемоноцицепторов, с другой — вещества, понижающие их чувствительность, в первую очередь — опиоидные пептиды, которые могут угнетать образование первых веществ, например, брадикинина [Inoki R. et al., 1978].

Предполагается также, что аллогенные вещества и опиоидные пептиды воздействуют на один и тот же рецептор, что, в частности, постулируется для опиоидов и простагландинов [Ehrenspreis S., 1978]. Уровень соотношения этих веществ, который в нормальном организме относительно постоянен, по-видимому, и определяет порог возбуждения ноцицепторов и тем самым порог болевой чувствительности.

Смещение соотношения эндогенных веществ в ту или иную сторону приводит к изменению порога боли.

Так, более высокое содержание опиоидных пептидов в спинномозговой жидкости коррелирует у людей с более высоким болевым порогом [Tegenius L., 1979], а увеличение содержания кининов или простагландинов наблюдающееся, например, в очаге воспаления, ведет к снижению порога боли [Смолни Л. Н., 1981]; введение же морфина или морфиноподобных эндогенных веществ вызывает уменьшение болей при действии аллогенных.

Содержание опиоидных пептидов в организме также может быть генетически заданной величиной. Так, у отдельных животных их может быть в 20—25 раз меньше, чем у других [Tageshigi Ch. et al., 1979], а у людей с врожденной аналгией, по-видимому, наоборот отмечается повышенное содержание опиоидных пептидов в организме, так как введение им антагониста опиоидных пептидов — налоксона — приводило к появлению болеподобных ощущений [Dehen H. et al., 1979].

В то же время установлено, что порог боли не является абсолютно стабильной величиной, а подвержен функциональным колебаниям, как и все другие биологические константы организма, в частности суточным колебаниям; это также коррелирует с изменениями содержания опиоидных пептидов [Domzal T. et al., 1980]. Порог боли, связанный с содержанием опиоидных пептидов, регулируется и центральными механизмами, так как разрушение структур, в которых синтезируются опиоиды, ведет к гипералгезии, а их активация — к анальгезии. Все это свидетельствует о том, что в организме животных и человека существует определенная функциональная система, регулирующая уровень содержания опиоидных пептидов. Однако до сих пор много неясного в вопросе, с какими функциональными состояниями организма связана активация или торможение эндогенной опиоидной системы, какие механизмы контролируют уровень содержания опиоидных пептидов и обеспечивают восстановление их генетически заданного уровня.

Таким образом, по-видимому, основной функцией опиоидного механизма эндогенной антиноцицептивной системы является поддержание и функциональное регулирование генетически заданного порога болевой чувствительности.

В то же время обращает на себя внимание, что часть опиоидных нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса, парагигантоклеточного ретикулярного ядра и студенистого вещества (желатинозной субстанции) спинного мозга активируется в ответ на ноцицептивную импульсацию и тем выраженнее, чем больше интенсивность ноцицептивного стимула. При этом тормозные влияния нарастают сильнее возбуждающих [Смолин Л. Н., 1982], а действие налоксона отчетливее проявляется именно при высоких интенсивностях ноцицептивного раздражения [Buchsbbaum M. E. et al., 1977], что указывает на активацию опиоидного механизма.

По-видимому, опиоидная система оказывает нарастающее тормозное влияние на проведение ноцицептивной импульсации на уровне интернейронов в ответ на нарастающий по интенсивности стимул для ограничения уровня возбуждения ноцицептивной афферентной системы, что не допускает ее перегрузки. Примечательно, что энкефалины блокируют проведение не только ноцицептивной, но и сенсорной импульсации. Это может указывать на то, что опиоидная система выполняет роль «ограничителя» возбуждения по отношению к любой афферентации.

Ограничение уровня возбуждения функционирующей афферентной системы в ответ на нарастающий по интенсивности стимул позволяет предположить, что в организме для каждой афферентной системы существует функционально-физиологическая степень возбуждения, которая имеет адекватный функциональный характер, и активация тормозной опиоидной системы является механизмом ограничения степени возбуждения, не допускающего ее нарастания выше критического для нее уровня. По-видимому, это является одним из адаптивных механизмов организма. Следовательно, эндогенная опиоидная система выполняет и вторую функцию—«ограничителя» степени возбуждения функционирующей на тот или иной раздражитель афферентной системы, не допускающего увеличения ее нагрузки выше «критической».

В то же время существуют такие индивидуальные особенности организмов, при которых снижено содержание эндогенных опиоидных пептидов и соответственно опиоидных рецепторов [Takeshigi Ch. et al., 1979].

По-видимому, в таких случаях ограничительная функция эндогенной опиоидной системы может быть снижена или отсутствовать. Так люди с нормальным содержанием опиоидных пептидов в организме реагируют на возрастающий по интенсивности раздражитель снижением ответной реакции, а лица с меньшим содержанием их — повышением [Knorring et al., 1979].

У организмов с дефицитом опиоидных пептидов имеется, по-видимому, адекватный порог болевой чувствительности, хотя специальных экспериментально обоснованных выводов по этому вопросу нет. Возможно, у таких организмов также имеется определенная эндогенная система, поддерживающая и регулирующая генетически заданный порог болевой чувствительности. Такую функцию может выполнять серотонинергический механизм антиноцицептивной системы, связанный с активностью нейронов ядер шва и центрального серого околотоводопроводного вещества (ЦСОВ).

Как показали многочисленные исследования, в организме также существует определенный уровень серотонина и понижение этого уровня, вызванное, например, введением деплеторов его синтеза, или разрушение серотонинергических структур ведет к гипералгезии, тогда как стимуляция последних приводит к анальгезии. Снижение уровня серотонина показано при депрессивных состояниях, носящих хронический характер [Sternbach R. et al., 1976]. Между опиоидным и серотонинергическим механизмами антиноцицептивной системы наблюдается определенный синергизм действия, что также указывает на сходство их функций в регуляции болевого порога. Однако (в отличие от энкефалинергических нейронов) серотонинергические нервные клетки тормозятся в ответ на ноцицептивный раздражитель, что показано на нейронах ядер шва [Aghajanian G. K. et al., 1978]. Вероятно, серотонинергическая антиноцицептивная система не может выполнять функции «ограничителя» возбуждения афферентных систем, в частности для ноцицептивной импульсации.

Помимо функций регуляции и поддержания генетически заданного порога боли, опиоидная и серотонинергическая антиноцицептивная системы, по-видимому, выполняют еще одну функцию — информативную. Эта функция, по нашему мнению, основана на том, что

боль
нейр
тивн
разд
ного
рые
биоло
сти
тивн
логич
шва,
сенсо
бужде
логич
кализа
импуль
торну
вает н
Поско
актива
но дум
формал
значен
Сле
низм, и
значен
тиваци
информ
значен
вацию
Обр
кефали
гипотал
тивирок
неноци
личиями
фин акт
цицепти
щиеся на
Помн
низмов э
ся еще ф
ции боле
ей эмоци

большинство нейронов ядер шва, а также около 50% нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса активируются в ответ на неноцицептивные сенсорные раздражители. Активация последней структуры головного мозга, являющейся центром эмоций, через которые все раздражители оцениваются по их главному биологическому качеству — полезности или вредности [Анохин П. К., 1968], указывает, что неноцицептивный стимул также может оцениваться по этому биологическому признаку. Активация же нейронов ядер шва, имеющих огромные рецептивные поля, в ответ на сенсорные стимулы, дает основание считать, что возбуждение этих нейронов отражает скорее общие биологические свойства данных раздражителей, чем их локализацию или модальность. Примечательно, что импульсация из ядер шва афферентируется в сенсомоторную область коры больших полушарий, что указывает на возможность коркового механизма ее оценки. Поскольку на неноцицептивные стимулы происходит активация нейронов антиноцицептивной системы, можно думать, что через этот механизм формируется информация о биологически неопасном для организма значении воздействующего раздражителя.

Следовательно, в организме существует как механизм, информирующий его об опасном биологическом значении воздействующего раздражителя (через активацию ноцицептивной системы), так и механизм, информирующий организм о неопасном биологическом значении воздействующего раздражителя (через активацию антиноцицептивной системы).

Обращает на себя внимание, что в популяции энкефалинергических нейронов дорсомедиального отдела гипоталамуса возникают различные конstellации активирующихся нейронов в ответ на ноцицептивный и неноцицептивный раздражители, обусловленные различиями их нейрохимических механизмов. Так, эндорфин активировал нейроны, возбуждающиеся на неноцицептивный стимул, и тормозил нейроны, активирующиеся на ноцицептивный.

Помимо опиоидного и серотонинергического механизмов эндогенной антиноцицептивной системы, имеется еще фазический адренергический механизм регуляции болевой чувствительности, связанный с активацией эмоциогенных зон ствола мозга и гипоталамуса,

который в свою очередь может быть связан с формированием основных биологических потребностей организма (голод, жажда и др.). Фазический характер данного механизма позволяет организму более быстро изменять пороги болевой чувствительности, как в сторону их снижения, так и повышения, что имеет важное приспособительное значение: организм либо более успешно выделяет опасные для него раздражители, либо пренебрегает ими ради удовлетворения других, более важных в тот или иной момент его биологических потребностей.

В конечном итоге болевая чувствительность организма зависит от взаимодействия всех функционирующих механизмов, как ноцицептивных, так и антиноцицептивных, которые могут ослаблять или усиливать друг друга. Следует отметить, что совокупность антиноцицептивных механизмов оказывает тоническое тормозное влияние, в частности на уровне интернейронов ноцицептивной импульсации. Об этом свидетельствуют исследования Г. Н. Крыжановского (1976), в которых введение в спинной мозг или в супраспинальные релейные структуры ноцицептивной системы столбнячного токсина вызывало возникновение болевых реакций у животных даже без воздействия ноцицептивных раздражителей, а также опыты, выявившие усиление их активности после выключения супраспинальных тормозных влияний [Zimmerman M., 1979].

Установлено, что широко применяемые в настоящее время клинические приемы обезболивания, такие, как акупунктурная транскожная или отвлекающая болевая стимуляция, не имеют каких-либо особых механизмов, а активируют в большей или меньшей степени тот или иной механизм эндогенной антиноцицептивной системы организма. Так, при акупунктурной анальгезии ведущую роль играет опиоидный механизм, в частности дорсомедального отдела гипоталамуса и ЦСОВ, и в меньшей мере — серотонинергический механизм.

Анальгезирующие эффекты акупунктуроподобной (транскожной) стимуляции опосредуются преимущественно через серотонинергический и в меньшей степени — через опиоидный механизмы. Возможно, та и другая стимуляции, как и непосредственное раздражение сенсорных путей, активируют эндогенную антиноцицептивную систему через механизм, связанный с информа-

цией о неопасном значении данных стимулов, которые оказывают более сильное активирующее действие благодаря их ритмическому характеру. Анальгезирующие же эффекты конкурирующей ноцицептивной стимуляции и стрессовых воздействий опосредуются через активацию адренергического механизма отрицательных эмоциогенных зон ствола мозга и гипоталамуса.

Гораздо меньше сведений имеется о корковых анальгезирующих механизмах, с которыми могут быть связаны механизмы гипноанальгезии. Показано, что у людей, которые находятся не только в бодрствующем гипнотическом состоянии, но и в состоянии гипнотического сна, имеются изменения мимики и вегетативных реакций в ответ на болевой раздражитель, хотя они сообщали об отсутствии болевых ощущений [Orne M. T., 1980], причем введение налоксона не блокировало гипноанальгезию [Goldstein A., Hillgard E. R., 1975]. По-видимому, при гипноанальгезии отсутствуют страдание и память о болевых ощущениях [Orne M. T., 1980]. Однако механизм гипноанальгезии практически остается неизвестным.

Таким образом, можно заключить, что в организме животных и человека формирование ощущения боли связано с нарушением таких жизненно важных констант организма, как целостность его покровных оболочек и уровня окислительных процессов в его тканях. Боль является перцептуальным компонентом функциональной системы, которая не только контролирует указанные выше константы, но и формирует те защитные реакции, которые содействуют восстановлению данных констант. В свою очередь порог боли также является эволюционно выработанной и генетически закрепленной константой организма, функционально регулируемый целым рядом нейрофизиологических и биохимических механизмов, связанных в первую очередь с активностью эндогенной антиноцицептивной системы. Кроме того, в организме, по-видимому, существует еще одна константа — функциональный уровень возбуждения афферентных систем — и соответствующий (вероятно, опиоидный) механизм антиноцицептивной системы, контролирующей этот уровень.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анохин П. К. Боль.— В кн.: Большая медицинская энциклопедия, 2-е изд.— М., 1958, т. 4, с. 74—83.
- Анохин П. К. О физиологических механизмах болевых реакций.— Акуш. и гин., 1956, т. 32, № 3, с. 70—80.
- Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса.— М.: Медицина, 1968.— 550 с.
- Ашмарин И. П. Олигопептиды — модуляторы памяти и боли.— Журн. эволюц. биохим., 1977, т. 13, № 5, с. 570—578.
- Вальдман А. В. Боль как эмоционально-стрессовая реакция и способы ее антиноцицептивной регуляции.— Вестн. АМН СССР, 1980, № 9, с. 11—17.
- Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д. Центральные механизмы боли.— Л.: Наука, 1976.— 191 с.
- Васильев Л. Н., Игнатов Ю. Д., Казан А. Т., Богданов Н. Н. Анальгетический эффект у крыс в свободном поведении и его изменение под влиянием морфина и налоксона.— Бюлл. эксп. биол., 1979, т. 88, № 11, с. 566—569.
- Голанов Е. В., Калюжный Л. В. Аналгезирующий эффект электростимуляции дорсомедиального гипоталамуса у кроликов.— Докл. АН СССР, 1978, т. 242, № 2, с. 469—472.
- Голанов Е. В., Калюжный Л. В. Исчезновение эффекта электроакупунктуры у кроликов при разрушении дорсомедиального гипоталамуса.— Бюлл. эксп. биол., 1980, № 6, с. 643—645.
- Голанов Е. В., Калюжный Л. В. Реакции нейронов вентро- и дорсомедиальных ядер гипоталамуса на биологические разнородные стимулы.— Журн. высш. нервн. деят., 1981, т. 31, № 3, с. 623—629.
- Дионесов С. М. Боль и ее влияние на организм человека и животного.— М.: Медгиз, 1963.— 360 с.
- Дуринян Р. А. Корковые механизмы модуляции болевого ощущения.— Успехи физиол. наук, 1980, т. 11, № 1, с. 3—18.
- Звартау Э. Э. Действие налоксона на эмоционально-позитивные и антиноцицептивные эффекты стимуляции гипоталамуса у крыс.— Бюлл. эксп. биол., 1979, т. 88, № 11, с. 569—572.
- Игнатов Ю. Д., Коваленко В. С., Андреев Б. В., Титов М. И. Влияние лей- и мет-энкефалинов на подкрепляющие системы мозга.— Бюлл. эксп. биол., 1981, № 7, с. 33—35.
- Игонькина С. И., Крыжановский Г. Н. Анальгезия, вызванная созданием генератора возбуждения в среднем мозгу.— Бюлл. эксп. биол., 1978, № 2, с. 145—148.
- Калюжный Л. В. Значение мотивационно-эмоционального возбуждения в формировании системной болевой реакции и регуляции болевой чувствительности.— В кн.: Системные механизмы мотиваций. М., 1982, с. 23—26.

Калюж
ла
при
с. 2
Калюж
ро
т. 1
Калюж
ме
пу
ни
Ки
Кассил
Крыжа
зуд
с. 1
Морозо
цеп
акш
Решетн
мен
рий
ном
Решетн
аку
нен
сен
био
Рылов
зон
198
Смолин
инф
с. 2
Смолин
зно
Судаков
304
Судаков
В к
ССС
Теория
Ки
Яснецов
тур
с. 4
Яснецов
мор
сенс
га.
Яснецов
Сра
реак
при
АН

- Калюжный Л. В., Голанов Е. В. Изменение вызванного потенциала сенсомоторной области коры головного мозга кроликов при электроакупунктуре.— Бюлл. exper. биол., 1979, № 8, с. 240—244.
- Калюжный Л. В., Голанов Е. В. Центральные механизмы контроля болевой чувствительности.— Успехи физиол. наук, 1980, т. 11, № 3, с. 85—115.
- Калюжный Л. В., Кузнецова М. А. Некоторые физиологические механизмы анагетических эффектов акупунктурной, акупунктуроподобной и конкурирующей ноцицептивной стимуляции у кроликов.— В кн.: Теория и практика рефлексотерапии. Кишинев: Штиинца, 1981, с. 15—18.
- Кассиль Г. Н. Наука о боли.— М.: Медицина, 1975.— 399 с.
- Крыжановский Г. Н. К патогенезу центральных синдромов боли и зуда.— Журн. невропат. и психиатр., 1976, т. 76, № 3, с. 1090—1100.
- Морозова А. С. Влияние нейропсихотропных средств и антиноцицептивных систем мозгового ствола на структуру болевой реакции. Автореф. канд. дис.— Л., 1980.— 19 с.
- Решетняк В. К., Мейзеров Е. Е., Дуринян Р. А. Рефлекторное изменение функциональной активности коры больших полушарий и центрального серого вещества при электроакупунктурном воздействии.— Бюлл. exper. биол., 1982, № 3, с. 5—7.
- Решетняк В. К., Мейзеров Е. Е., Дуринян Р. А. Влияние электроакупунктурного воздействия на интеграцию ноцицептивных и пеоноцицептивных афферентных сигналов во второй соматосенсорной области коры больших полушарий.— Бюлл. exper. биол., 1982, № 3, с. 11—12.
- Рылов А. Л. Анализ антиноцицептивных влияний эмоциогенных зон гипоталамуса у кроликов. Автореф. канд. дис.— М., 1982.— 26 с.
- Смолин Л. Н. Соматосенсорные пути, передающие ноцицептивную информацию.— Успехи совр. биол., 1975, т. 80, № 2 (5), с. 214—230.
- Смолин Л. Н. Центральные механизмы боли (обзор).— Пат. физиол., 1982, № 1, с. 76—82.
- Судаков К. В. Биологические мотивации.— М.: Медицина, 1971.— 304 с.
- Судаков К. В. Церебральные механизмы боли и обезболивания.— В кн.: Тезисы докл. выездной научной сессии ОМБН АМН СССР. М., 1979, с. 12—15.
- Теория и практика рефлексотерапии/Под ред. Р. А. Дуриняна.— Кишинев: Штиинца, 1981.— 240 с.
- Яснецов В. В. Нейрофармакологический анализ электроакупунктурной аналгезии.— Фармакол. и токсикол., 1982, № 2, с. 44—48.
- Яснецов В. В., Правдивцев В. А. Влияние опиоидных пептидов морфина и электроакупунктуры на нейрональную активность сенсомоторной коры и ретикулярной формации ствола мозга.— Бюлл. exper. биол., 1982, № 12, с. 53—56.
- Яснецов В. В., Правдивцев В. А., Титов М. И., Калюжный Л. В. Сравнительное действие met-энкефалина и γ -эндорфина на реакции нейронов дорсомедиального гипоталамуса кроликов при электрокожной и акупунктурной стимуляции.— Докл. АН СССР, 1981, т. 260, № 6, с. 1502—1506.

- Advances in pain research and therapy*/Ed. J. J. Bonica, D. Albe-Fessard.—New York: Raven press., 1976, vol. 1.—1012 p.
- Advances in pain research and therapy*. J. J. Bonica, D. Albe-Fessard. New York: Raven press, 1979, vol. 3.—956 p.
- Aghajanian G. K., Wang R. Y., Baraban J. Serotonergic and non-serotonergic neurons of the dorsal raphe: reciprocal changes in firing induced by peripheral nerve stimulation.—*Brain Res.*, 1978, vol. 153, p. 169—175.
- Akaike A., Shibata T., Satoh M., Takagi H. Analgesia induced by microinjection of morphine into, and electrical stimulation of the nucleus reticularis paragigantocellularis of rat medulla oblongata.—*Neuropharmacology*, 1978, vol. 17, p. 775—778.
- Atweh S., Kuhar H. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain.—*Brain Res.*, 1977, vol. 129, p. 1—12.
- Azami J., Llewelyn M. B., Roberts M. H. The analgesic effects of morphine microinjected into nucleus reticularis paragigantocellularis—comparison with nucleus raphe magnus and the effects of nucleus raphe magnus lesion.—*J. Physiol. (London)*, 1980, vol. 306, p. 17—18.
- Azami J., Roberts M. H., Wright D. Effects of iontophoretic application of morphine and naloxone on responses of nucleus reticularis paragigantocellularis neurons to noxious stimulation in the rat.—*J. Physiol. (Lond.)*, 1979, vol. 293, p. 63—64.
- Baraban J. M., Aghajanian G. K. Noradrenergic innervation of serotonergic neurons in the dorsal raphe: demonstration by electron microscopic autoradiography.—*Brain Res.*, 1981, vol. 204, p. 1—11.
- Barber R. P., Vaughn J. E., Slemmon J. R. et al. The origin, distribution and synaptic relationships of substance P axons in rat spinal cord.—*J. Compar. Neurol.*, 1979, vol. 184, p. 331—352.
- Barbut D., Polak J. M., Wall P. D. Substance P in spinal cord dorsal horn decreases following peripheral nerve injury.—*Brain Res.*, 1981, vol. 205, p. 289—298.
- Bars D., Guillbaud G., Chitour D., Besson J. M. Does systemic morphine increase descending inhibitory controls of dorsal horn neurones involved in nociception? —*Brain Res.*, 1980, vol. 202, p. 223—228.
- Beauvillain J. C., Tramu G., Poulain P. Enkephalin-immunoreactive neurons in the guinea-pig hypothalamus.—*Cell Tis. Res.*, 1982, vol. 224, p. 1—13.
- Bowsher D. Pain pathways and mechanisms.—*Anaesthesia*, 1978, vol. 33, p. 935—944.
- Britt M. D., Wise R. A. Opiate rewarding action: independence of the cells of lateral hypothalamus.—*Brain Res.*, 1981, vol. 222, p. 213—217.
- Buchsbaum M. E., Davis G. S., Bunney W. E. Naloxone alters pain perception and somatosensory evoked potentials in normal subjects.—*Nature (London)*, 1977, vol. 270, p. 620—622.
- Buchsbaum M. S., Davis G. C., Coppola R., Haber D. Opiate pharmacology and individual differences. Somatosensory evoked potentials.—*Pain*, 1981, vol. 10, p. 367—377.
- Carstens E., Fraunhofer M., Zimmermann M. Serotonergic mediation of descending inhibition from midbrain periaqueduct-

- tal gray, but not reticular formation of spinal nociceptive transmission in the cat.—*Pain*, 1981, vol. 10, p. 149—167.
- Carstens E., Klumpp D., Randic M., Zimmermann M.* Effect of iontophoretically applied 5-hydroxytryptamine on the excitability of single primary afferent C- and A-fibres in the cat spinal cord.—*Brain Res.*, 1981, vol. 220, p. 151—158.
- Cervero F., Iggo A., Molony V.* An electrophysiological study of neurones in the substantia gelatinosa Rolandi of the cat's spinal cord.—*Quart. J. exper. physiol.*, 1979, vol. 64, p. 297—314.
- Chapman C. R., Ramos H. D., Goodell H., Wolff H. G.* Evidence for kinin formation resulting from neural activity evoked by noxious stimulation.—*Ann. N. Y. acad. sci.*, 1963, vol. 104, p. 258—274.
- Chen G. S.* Enkephalin, drug addiction and acupuncture.—*Amer. J. Chin. med.*, 1977, vol. 5, p. 25—30.
- Cheng R. S., Pomeranz B.* Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanism, endorphin and non-endorphin system.—*Life sci.*, 1979, vol. 25, p. 1957—1962.
- Clement-Jones V., Mcloughlin L., Tomlin S. et al.* Increase β -endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain.—*Lancet*, 1980, vol. 2, p. 946—949.
- Dennis S. G., Melzack R.* Pain-signalling systems in the dorsal and ventral spinal cord.—*Pain*, 1977, vol. 4, p. 97—132.
- Dickenson A. H., Rivot J.-P., Chaouch A. et al.* Diffuse noxious inhibitory controls (NIC), in the rat with or without pCPA pretreatment.—*Brain Res.*, 1981, vol. 216, p. 313—321.
- Dubuisson D., Wall P. D.* Descending influences on receptive fields and activity of single units recorded in laminae 1, 2 and 3 of cat spinal cord.—*Brain Res.*, 1980, vol. 199, p. 283—298.
- Ehrenpreis S.* Mechanism of analgetic drug action: evidence for involvement of prostaglandins.—*Acup. a. Electro-therap. Res.*, 1978, vol. 3, p. 203—218.
- Emson P. C., Arregui A., Clement-Jones V. et al.* Regional distribution of methionine-enkephalin and substance P-like immunoreactivity in normal human brain and in Huntington's disease.—*Brain Res.*, 1980, vol. 199, p. 147—160.
- Endorphins in mental health research.* E. Usdin, W. Bunney, N. Kline.—New York: Raven press, 1979.—618 p.
- Fukata J., Nakai Y., Imura H.* Release of immunoreactive β -endorphin from rat hypothalamic fragments in vitro.—*Brain Res.*, 1980, vol. 201, p. 492—496.
- Cazeliuss B., Olgart L.* Vasodilatation in the dental pulp produced by electrical stimulation of the inferior alveolar nerve in the cat.—*Acta physiol scand.*, 1980, vol. 108, p. 181—186.
- Giesler G. J., Gerhart K. D., Yeziarski R. P., et al.* Postsynaptic inhibition of primate spinothalamic neurons by stimulation in nucleus raphe magnus.—*Brain Res.*, 1981, vol. 204, p. 184—188.
- Giraud P., Lissitzky J., Conte-Devolx B. et al.* Influence of haloperidol on ACTG and β -endorphin secretion in the rat.—*Eur. J. Pharmacol.*, 1980, vol 62, p. 215—217.

- Glazer E. J., Steinbusch H., Verhofstad A., Basbaum A. I. Serotonin neurons in nucleus raphe dorsalis and paragigantocellularis of the cat contain enkephalin.— *J. Physiol. (Paris)*, 1981, vol. 77, p. 241—245.
- Grong-bai Ch. Role of the nervous system of the human body with regard to acupuncture analgesia.— *Acup. a. Electro-therap. Res.*, 1981, vol. 6, p. 7—17.
- Guilbaud G., Menetrey D., Rivot J. P. Données neurophysiologiques sur la transmission et l'intégration des messages nociceptifs.— *Rev. EEG neurophysiol.*, 1977, vol. 7, p. 13—31.
- Guillemin R., Vargo T., Rossier J. et al. β -Endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland.— *Science*, 1977, vol. 197, p. 1367—1369.
- Haigler H. J., Spring D. D. Substance P, morphine and met-enkephalin: effects on spontaneous and evoked neuronal firing in the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat.— *Eur. J. Pharmacol.*, 1980, vol. 67, p. 65—74.
- Hayes R. L., Bennet G. J., Newlon P. G., Mayer D. J. Behavioral and physiological studies of non-narcotic analgesia in the rat elicited by certain environmental stimuli.— *Brain Res.*, 1978, vol. 155, p. 69—90.
- Holaday I., Faden A. Naloxone acts of central opiate receptors to reverse hypotension, hypothermic and hypoventilation in spinal shock.— *Brain Res.*, 1980, vol. 189, p. 295—299.
- Hosobuchi Y., Rossier J., Bloom F. E., Guillemin R. Stimulation of human periaqueductal gray for pain relief increases immunoreactive β -endorphin in ventricular fluid.— *Science*, 1979, vol. 203, p. 279—281.
- Inoki R., Hayashi T., Kudo T., Matsumoto K. Effects of aspirin and morphine on the release of bradykinin-like substance into the subcutaneous perfusate of the rat paw.— *Pain*, 1978, vol. 5, p. 53—63.
- International first congress on pain. (Abstr.).— Washington, 1975.— 203 p.
- International second congress on pain. (Abstr.).— Washington, 1978.— 2055 p.
- International third congress on pain. (Abstr.).— *Pain*, 1981, vol. 9, Suppl. 1.— 755 p.
- Iriki A., Toda K. Morphine and electroacupuncture: comparison of the effects on the cortical evoked responses after tooth pulp stimulation in rats.— *Eur. J. pharmacol.*, 1980, vol. 68, p. 83—87.
- Janssen H., Lutherer L. Ventriculocisternal administration of naloxone protects against severe hypotension during endotoxin shock.— *Brain Res.*, 1980, vol. 194, p. 608—612.
- Johnson S. M., Duggan A. W. Evidence that the opiate receptors of the substantia gelatinosa contribute to the depression, by intravenous morphine, of the spinal transmission of impulses in unmyelinated primary afferents.— *Brain Res.*, 1981, vol. 207, p. 223—228.
- Kayser V., Guilbaud G. Dose-dependent analgesic and hyperalgesic effects of systemic naloxone in arthritic rats.— *Brain Res.*, 1971, vol. 226, p. 344—348.

- Kenton B., Cogger R., Crue B., Pinsky J. et al. Peripheral fiber correlates to noxious thermal stimulation in humans.—*Neurosci. lett.*, 1980, vol. 17, p. 301—306.
- Kiser R. S., German D. C. Opiate effects on aversive midbrain stimulation in rats.—*Neurosci. lett.*, 1978, vol. 10, p. 197—202.
- Knorrung L., Almay B., Johansson F., Terenius L. Endorphins in CSF of chronic pain patients in relation to augmenting-reducing response in visual averaged evoked response.—*Neuropsychobiology*, 1979, vol. 6, p. 322—326.
- La Motte C., Pert C. B., Snyder C. H. Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section.—*Brain Res.*, 1976, vol. 112, p. 407—412.
- Levy R. A. Presynaptic control of input to the central nervous system.—*Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1980, vol. 58, p. 751—766.
- Liebeskind J. C., Mayer D. J. Somatosensory evoked response in the mesencephalic central gray matter of the rat.—*Brain Res.*, 1971, vol. 27, p. 133—152.
- Ling G., Wei Ph. Scientific advance in acupuncture.—*Amer. J. Chin. med.*, 1979, vol. 7, p. 53—75.
- Lord J. A. H., Waterfield A. A., Hughes H. W. Endogenous opioid peptides multiple agonists and receptors.—*Nature (London)*, 1977, vol. 267, p. 495—499.
- Mc Lennan H., Giefillan K., Heap J. Some pharmacological observation on the analgesia induced by acupuncture in rabbits.—*Pain*, 1977, vol. 3, p. 229—238.
- Mao W., Ghia J. H., Scott D. S. et al. High versus low intensity acupuncture analgesia for treatment of chronic pain: effect on platelet serotonin.—*Pain*, 1980, vol. 8, p. 331—342.
- Mayer D. J., Price D. D. Central nervous system mechanisms of analgesia.—*Pain*, 1976, vol. 2, p. 379—404.
- Mayer D. J., Price D. D., Rafii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by narcotic antagonist naloxone.—*Brain Res.*, 1977, vol. 121, p. 368—372.
- Millan M. J., Przewlocki R., Herz A. A non- β -endorphinergic adreno-hypophyseal mechanism is essential for an analgetic response to stress.—*Pain*, 1980, vol. 8, p. 343—353.
- Monder H., Yasubawa N., Cristian J. J. Perinatal naloxone: when does naloxone affect hyperalgesia.—*Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1979, vol. 11, p. 235—237.
- Nakahama H., Shima K., Aya K., Fujii H. Peripheral somatic activation and spontaneous firing patterns on neurons in the periaqueductal gray of the cat.—*Neurosci. lett.*, 1981, vol. 25, p. 43—46.
- Neuropeptides: basic and clinical aspects*/Ed. G. Fink, L. Whalley.—New York: Pitman press, 1982.—286 p.
- Ng L. K., Thoa N. B., Ebert M. H. Behavioral and neurochemical effects of electroconvulsive shock in the withdrawal syndrome of morphine dependent rats.—*Acup. a. Electrotherap. Res.*, 1981, vol. 6, p. 33—46.
- North R. A. Opiates, opioid peptides and single neurones.—*Life sci.*, 1979, vol. 24, p. 1527—1546.
- Oehme P., Hilse H., Morenster E., Gares E. Substance P: does it produce analgesia or hyperalgesia.—*Science*, 1980, vol. 208, p. 305—307.

- Omura Y. Impressions of the history making acupuncture symposia held in Peking and travel experiences in the people's republic of China.— *Acup. a. Electro-therap. Res.*, 1980, vol. 5, p. 1—28.
- Opiates and endogenous opioid peptides/Ed. H. W. Kosterlitz.— Amsterdam—New York: Biochemical press, 1976.— 307 p.
- Pain/Ed. J. J. Bonica.— New York: Raven press, 1980.— 765 p.
- Piercey M. F., Einspahr F. J., Dobry P. J. K. et al. Morphine does not antagonize the substance P mediated excitation of dorsal horn neurons.— *Brain Res.*, 1980, vol. 186, p. 421—434.
- Randic M., Carstens E., Zimmermann M., Klumpp D. Dual effects of substance P on the excitability of single cutaneous primary afferent C and A-fibres in the cat spinal cord.— *Brain Res.*, 1982, vol. 233, p. 389—393.
- Rapisarda S., Simonelli Y. The distribution of descending brain stem projections to spinal cord in the guinea pig a horseradish peroxidase study.— *Neurosci. lett.*, 1981, vol. 23, p. 281—285.
- Rhodes D. L., Liebeskind J. C. Analgesia from rostral brain stem stimulation in the rat.— *Brain Res.*, 1978, vol. 143, p. 521—533.
- Rossier J., French E. D., Rivier C. et al. Foot shock induced stress increased β -endorphin levels in blood but not brain.— *Nature (London)*, 1977, vol. 270, p. 618—620.
- Sagen J., Proudfoot H. K. Hypoalgesia induced by blockade of noradrenergic projections to the raphe nucleus: reversal by blockade of noradrenergic projections to the spinal cord.— *Brain Res.*, 1981, vol. 223, p. 391—396.
- Shaw S., Look W. F. Localization and characterization of aminopeptidase in the CNS and the hydrolysis of enkephalin.— *Nature (London)*, 1978, vol. 277, p. 816—817.
- Shealy C. N., Mortimer T., Hagfors N. B. Dorsal column electroanalgesia.— *J. Neurosurg.*, 1970, vol. 32, p. 560—569.
- Simon E. J., Hiller J. M. The opiate receptors.— *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1978, vol. 18, p. 371—394.
- Soja P. J., Sinclair J. G. Evidence against a serotonin involvement in the tonic descending inhibition of nociceptive-driven neurons in the cat spinal cord.— *Brain Res.*, 1980, vol. 199, p. 225—230.
- Stern J., Brown M., Ulett G., Sletten I. A comparison of hypnosis, acupuncture, morphine, valium, aspirin and placebo in the management of experimentally induced pain.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1976, vol. 236, p. 175—193.
- Substance P/Ed. B. Pernow.— New York: Raven press, 1977.— 344 p.
- Sweet W. H. Neuropeptides and monoaminergic neurotransmitters: their relation to pain.— *J. Roy. Soc. Med.*, 1980, vol. 73, p. 482—491.
- Tareshige Ch., Murai M., Chang-pin L., Shimizu H. Individual effectiveness of acupuncture analgesic and endogenous morphine-like factors.— *Neurosci. lett.*, 1979, vol. 13, suppl. 2, p. 431—432.
- Takeshige Ch., Sato T., Komugi H. Role of periaqueductal central gray in acupuncture analgesia.— *Acup. a. Electro-therap. Res.*, 1980, vol. 323—337.
- Terenius L. Biochemical mediators in pain.— *Triangle*, 1981, vol. 20, p. 19—26.
- The endorphins/Ed. E. Costa, M. Trautman.— New York: Raven press, 1978.— 305 p.

Toda K.,
tical
tooth
p. 48
Tsou K. A
ral m
vol. 2
Tung Hs
nin c
Acta
Uhl G. R.
mapp
termi
166, p
Van Loon
in pla
Brain
Vidal C.,
pain
Vidal C.,
pain
Wall P. L.
p. 253
Webster L.
by ra
Physi
Witte De
at the
of na
Neuro
Woolf C.,
periph
1980,
Yaksh T.
micha
tecchr
Zhang A.
people
rap. R
Zhou G.
electro
therap

- Toda K., Iriki A., Tanaka H. Electroacupuncture suppresses the cortical evoked response in somatosensory 1 and 2 areas after tooth pulp stimulation in rat.—*Jap. J. Physiol.*, 1980, vol. 30, p. 487—490.
- Tsou K. Antagonism to morphine analgesia by localized intracerebral microinjection of nalorphine.—*Acta Physiol. Sinica*, 1963, vol. 26, p. 338.
- Tung Hsing-wen, Chiang Chin-hue, Eu Lai-wen. Increasing serotonin content in the raphe nuclei during acupuncture analgesia.—*Acta Biochem. Biophys. Sinica*, 1978, vol. 10, p. 119—125.
- Uhl G. R., Goodman R. R., Kuhar M. J. et al. Immunohistochemical mapping of enkephaline containing cell bodies, fibres and nerve terminals in the brain stem of the rat.—*Brain Res.*, 1979, vol. 166, p. 75—94.
- Van Loon G. R., Appel N. M., Ho D. β -endorphin-induced increases in plasma epinephrine, norepinephrine and dopamine in rats.—*Brain Res.*, 1981, vol. 212, p. 207—214.
- Vidal C., Girault J. M., Jacob J. The effect of pituitary removal on pain regulation in the rat.—*Brain Res.*, 1982, vol. 233, p. 53—64.
- Vidal C., Jacob J. The effect of medial hypothalamus lesions on pain control.—*Brain Res.*, 1980, vol. 199, p. 89—100.
- Wall P. D. On the relation of injury to pain.—*Pain*, 1979, vol. 6, p. 253—264.
- Webster D. G., Lanthorn T. H., Meyer M. E. Hyperalgesia induced by raphe nuclei lesions and injection p-chlorophenylalanine.—*Physiol. psychol.*, 1979, vol. 7, p. 451—455.
- Witte De Ph., Bada M. F. Increase of the self-stimulation behavior at the postero-lateral area of the hypothalamus after injection of naloxone, in preceded by prior footshock sessions.—*Neurosci. lett.*, 1981, vol. 24, suppl. 7, p. 279.
- Woolf C., Mitchell D., Barret G. D. Antinociceptive effect of peripheral segmental electrical stimulation in the rat.—*Pain*, 1980, vol. 8, p. 237—252.
- Yaksh T. L., Rudy T. A. Narcotic analgetics: CNS sites and mechanisms of action as revealed by intracerebral injection techniques.—*Pain*, 1978, vol. 4, p. 299—359.
- Zhang A. Z. Endorphin and acupuncture analgesia research in the people's republic of China (1975—1979).—*Acup. a. Electrotherap. Res.*, 1980, vol. 5, p. 131—146.
- Zhou G. Z., Xu S. F., Zhang A. Z. The effect of naloxazone on electroacupuncture analgesia in rabbits.—*Acup. a. Electrotherap. Res.*, 1980, vol. 5, p. 197—199.

L. V. KALQUZHNYI. Physiological mechanisms of pain regulation/AMS USSR.— M.: Meditsina, 1984, 216 p.

In the book the pain physiological and neurochemical mechanisms are discussed from the systemic standpoint. Great attention is paid to nociceptive and antinociceptive endogenous systems interaction. On the base of experimental and literature data physiological and neurochemical mechanisms of endogenous antinociceptive system, especially the role of opioid peptides (enkephalins and endorphins), and also serotonergic, emotional and other mechanisms in pain regulation are reviewed. In final part the mechanisms of analgetic effects of acupuncture, transcutaneous and stressful stimulation are discussed.

The book is intended for physiologists, pharmacologists, biologists and physicians who take the interest in pain problems.

О

Вв

Гла

Гла

Гла

Гла

Гла

Гла

Гла

Глав

Глав

т

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Часть I. Механизмы болевого возбуждения	
Глава I. Боль как звено функциональной системы организма	6
Глава II. Проведение болевой импульсации	15
Глава III. Боль как системная интегративная реакция организма	27
Глава IV. Нейрохимические процессы болевого возбуждения	37
Глава V. Поведенческие, вегетативные и электрофизиологические корреляты болевого возбуждения	44
Часть II. Механизмы регуляции болевой чувствительности. Эндогенная антиноцицептивная система	
Глава VI. Опиоидная регуляция болевой чувствительности	63
Эндорфины и энкефалины	65
Влияние морфина и опиоидных пептидов на проведение ноцицептивной импульсации	73
Влияние морфина и опиоидных пептидов на антиноцицептивную систему	83
Возможная ограничительная функция эндогенной опиоидной системы	99
Глава VII. Другие эндогенные механизмы регуляции болевой чувствительности	105
Нейротензин	105
Серотонинергическая регуляция болевой чувствительности	106
Корковая регуляция болевой чувствительности	111
Глава VIII. Эмоциональная регуляция болевой чувствительности	112
Регуляция болевой чувствительности подкрепляющей системой мозга	113
Регуляция болевой чувствительности при активации отрицательных эмоциогенных зон головного мозга	123
Глава IX. Взаимодействие ноцицептивных и антиноцицептивных систем	133
	213

Тоническое влияние антиноцицептивной системы . . .	134
Взаимодействие антиноцицептивных механизмов . . .	143
Глава X. Информационное значение активации антиноцицептивной системы	146
Часть III. Некоторые механизмы обезболивания	
Глава XI. Анальгезирующие эффекты акупунктуры	153
Глава XII. Акупунктуроподобная (транскожная) анальгезия	178
Глава XIII. Анальгезирующие эффекты конкурирующей ноцицептивной стимуляции	186
Заключение	196
Список литературы	204

CONTENTS

Introduction	3
------------------------	---

Part I: Mechanisms of pain excitation

Chapter I. Pain as a link of the functional system of the organism	6
Chapter II. Pathways of pain transmission	15
Chapter III. Pain as a systemic integrative reaction	27
Chapter IV. Neurochemical processes of pain transmission	37
Chapter V. Behavioural, vegetative and electrophysiological correlates of pain	44

Part II. Pain sensitivity regulation mechanisms. Endogenous antinociceptive system

Chapter VI. Opioid regulation of pain sensitivity	63
Chapter VII. Other endogenous mechanisms of pain sensitivity regulation	105
Chapter VIII. Emotional regulation of pain sensitivity	112
Chapter IX. Interrelationships of nociceptive and antinociceptive systems	133
Chapter X. Information significance of activation of antinociceptive systems	146

Part III. Some mechanisms of analgesia

Chapter XI. Analgetic effects of acupuncture	153
Chapter XII. Acupuncture-like analgesia	178
Chapter XIII. Analgetic effects of the concurrent nociceptive stimulation	186
Conclusion	196

КАЛЮЖНЫЙ ЛЕОНАРД ВАСИЛЬЕВИЧ

**Физиологические механизмы регуляции
болевого чувствительности**

Зав. редакцией *И. А. Сидоров*

Редактор *Э. М. Попова*

Художественный редактор *О. А. Четверикова*

Оформление художника *А. Э. Казаченко*

Технический редактор *В. И. Табенская*

Корректор *И. С. Парфенова*

ИБ № 3313

Сдано в набор 1. 09. 83. Подписано к печати 15. 12. 83.
Т-08722. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бумага тип.
№ 2. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл.
печ. л. 11,34. Усл. кр.-отт. 11,55. Уч.-изд. л. 11,53.
Тираж 12 000 экз. Заказ № 8010. Цена 80 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство
«Медицина», 103062, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Ордена Трудового Красного Знамени типография
издательства «Звезда», г. Пермь, ул. Дружбы, 34.

80 коп.

Л.В. КАПЛЮЖНЫЙ